



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**Διερευνητική ανάλυση ορμονικών και μεταβολικών
χαρακτηριστικών γυναικών με πολυκυστικές ωοθήκες**

Καζάκου Αφροδίτη-Μαρία

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπεύθυνος

Μπερσίμης Σωτήριος

Καθηγητής εφαρμογών

Λαμία, 2009

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια στατιστική ανάλυση δεδομένων σε ορμονικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Στο θεωρητικό κομμάτι περιγράφεται ευρέως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, τα συμπτώματα, η παθογένεια, η διάγνωση και οι τρόποι θεραπείας του, και γίνεται μια ανασκόπηση σε στατιστικές μεθόδους, βάσει των οποίων θα μελετηθούν τα δεδομένα και θα εξαχθούν τα συμπεράσματα. Στο ερευνητικό κομμάτι, πραγματοποιούνται 3 στατιστικές αναλύσεις που αφορούν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 15. Στην πρώτη ανάλυση, γίνεται έλεγχος αποτελεσματικότητας σε 3 φάρμακα, ώστε να επιλεγεί το πιο κατάλληλο. Στη δεύτερη ανάλυση, τα δεδομένα αποτελούνται από μετρήσεις γυναικών στην περίοδο της εγκυμοσύνης τους, ώστε να ελεγχθεί αν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις ορμονικές τους μετρήσεις. Τέλος στην τρίτη ανάλυση, εξετάζονται οι δείκτες οστεοπόρωσης ώστε να βρεθούν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, καθώς επίσης και η συσχέτιση που έχουν με τα χαρακτηριστικά της κάθε περίπτωσης.

Λέξεις κλειδιά: πολυκυστικές ωοθήκες, ορμόνες, στατιστική, δεδομένα, ανάλυση, έλεγχος, δείγμα, συσχέτιση.

Λέξεις κλειδιά: πολυκυστικές ωοθήκες, ορμόνες, στατιστική, δεδομένα, ανάλυση, έλεγχος, δείγμα, συσχέτιση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	σελ. 1
1.1. ΓΕΝΙΚΑ.....	σελ. 1
1.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.....	σελ. 1
1.3. Η ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ.....	σελ. 2
1.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	σελ. 3
1.5. ΔΟΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	σελ. 4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	σελ. 5
2.1. ΓΕΝΙΚΑ.....	σελ. 5
2.2. ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	σελ. 6
2.2.1. ΓΕΝΙΚΑ	σελ. 6
2.2.2. ΩΟΘΗΚΗ.....	σελ. 7
2.2.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	σελ. 8
2.2.4. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	σελ. 9
2.2.5. ΤΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟ. Ο ΕΝΔΟΚΡΙΝΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ.....	σελ. 9
2.2.6. ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑ	σελ. 10
2.2.7. ΑΤΡΗΣΙΑ	σελ. 12
2.2.8. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ.....	σελ. 12
2.2.9. ΈΚΚΡΙΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ.....	σελ. 13
2.2.10. ΈΚΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ.....	σελ. 14
2.2.11. ΈΚΚΡΙΣΗ 17-ΥΔΡΟΞΥ-ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ	σελ. 15
2.2.12. ΈΚΚΡΙΣΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ	σελ. 15
2.2.13. ΈΚΚΡΙΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ	σελ. 16
2.2.14. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ.....	σελ. 17
2.2.15. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ	σελ. 18
2.2.16. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΕΣ	σελ. 20
2.2.17. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟ	σελ. 24
2.3. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΙΚΡΟΘΥΛΑΚΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	σελ. 26
2.3.1. ΓΕΝΙΚΑ	σελ. 26
2.3.2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΜΙΚΡΟΘΥΛΑΚΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	σελ. 30
2.3.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ PCOS.	σελ. 33
2.3.4. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ.....	σελ. 36
2.3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ PCOS.....	σελ. 37
2.3.6. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ PCOS	σελ. 39
2.4. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ	σελ. 40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	σελ. 42
3.1. ΓΕΝΙΚΑ.....	σελ. 42
3.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ	σελ. 42
3.3. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ..	σελ. 43
3.3.1. ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ.....	σελ. 43
3.3.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	σελ. 43

3.3.3. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ	σελ. 44
3.4. ΕΛΕΓΧΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ:.....	σελ. 45
3.4.1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	σελ. 45
3.4.2. ΕΛΕΓΧΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ.....	σελ. 46
3.4.3. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΕΝΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	σελ. 47
3.4.4. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΓΙΑ ΔΥΟ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ	σελ. 49
3.4.5. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΔΥΟ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	σελ. 53
3.4.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ	σελ. 54
3.4.7. ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΚΑΙ ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ Η ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΑ. Ο ΠΡΟΣΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (ΓΙΑ ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ).....	σελ. 56
3.4.8. ΔΥΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ-ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ (ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΑ)-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ΖΕΥΓΗ ΠΡΟΣΗΜΙΚΟ ΤΕΣΤ ΓΙΑ ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΖΕΥΓΗ.....	σελ. 57
3.4.8.1. Ο ΠΡΟΣΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΤΑΞΕΩΝ ΤΟΥ WILCOXON (ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΑ)	σελ. 58
3.4.8.2. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ WILCOXON-MANN-WHITNEY (ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ).....	σελ. 59
3.4.9. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ KRUSKAL-WALLIS (κ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ)	σελ. 60
3.4.9.1. ΤΕΣΤ ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ (GOODNESS OF FIT)	σελ. 60
3.4.9.2. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ KOLMOGOROV-SMIRNOV (ΕΝΑΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ)	σελ. 61
3.4.10. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	σελ. 62
3.4.11. ΑΠΛΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ:	σελ. 63
3.5. ΣΥΝΟΨΗ.....	σελ.63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	σελ. 65
4.1. ΓΕΝΙΚΑ.....	σελ. 65
4.2. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ GYNOFEN, YASMIN ΚΑΙ GLUCOPHAGE(METFORMIN) ΣΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ AGEs ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ	σελ. 65
4.2.1.1. ΓΕΝΙΚΑ	σελ. 65
4.2.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	σελ. 67
4.2.1.3. ΣΥΝΟΨΗ	σελ. 72
4.2.2. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΕΚΚΡΙΣΕΩΝ ΣΕ ΕΓΚΥΜΟΝΟΥΣΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	σελ. 73
4.2.2.1. ΓΕΝΙΚΑ	σελ. 73
4.2.2.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	σελ. 73
4.2.2.3 ΣΥΝΟΨΗ	σελ. 83
4.2.3. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΚΡΙΣΕΙΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	σελ. 84
4.2.3.1. ΓΕΝΙΚΑ	σελ. 84
4.2.3.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	σελ. 84
4.3. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ	σελ. 97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	σελ. 98
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	σελ. 98

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ. 99
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 100
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	σελ. 101

EIKONEΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	σελ. 1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	σελ. 5
EIKONA 2.1	σελ. 9
EIKONA 2.2	σελ. 10
EIKONA 2.3	σελ. 11
EIKONA 2.4	σελ. 12
EIKONA 2.5	σελ. 13
EIKONA 2.6	σελ. 13
EIKONA 2.7	σελ. 14
EIKONA 2.8	σελ. 15
EIKONA 2.9	σελ. 16
EIKONA 2.10	σελ. 17
EIKONA 2.11	σελ. 21
EIKONA 2.12	σελ. 23
EIKONA 2.13	σελ. 28
EIKONA 2.14	σελ. 40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	σελ. 42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	σελ. 65
EIKONA 4.1	σελ. 76
EIKONA 4.2	σελ. 76
EIKONA 4.3	σελ. 78
EIKONA 4.4	σελ. 78
EIKONA 4.5	σελ. 79
EIKONA 4.6	σελ. 79
EIKONA 4.7	σελ. 80
EIKONA 4.8	σελ. 80
EIKONA 4.9	σελ. 82
EIKONA 4.10	σελ. 82
EIKONA 4.11	σελ. 82
EIKONA 4.12	σελ. 88
EIKONA 4.13	σελ. 88
EIKONA 4.14	σελ. 88
EIKONA 4.15	σελ. 88
EIKONA 4.16	σελ. 89
EIKONA 4.17	σελ. 89
EIKONA 4.18	σελ. 89
EIKONA 4.19	σελ. 89
EIKONA 4.20	σελ. 89
EIKONA 4.21	σελ. 89
EIKONA 4.22	σελ. 90
EIKONA 4.23	σελ. 90
EIKONA 4.24	σελ. 92
EIKONA 4.25	σελ. 92
EIKONA 4.26	σελ. 92
EIKONA 4.27	σελ. 92
EIKONA 4.28	σελ. 93
EIKONA 4.29	σελ. 93
EIKONA 4.30	σελ. 93

EIKONA 4.31	σελ. 93
EIKONA 4.32	σελ. 93
EIKONA 4.33	σελ. 93
EIKONA 4.34	σελ. 94
EIKONA 4.35	σελ. 94
EIKONA 4.36	σελ. 94
EIKONA 4.37	σελ. 94
EIKONA 4.38	σελ. 94
EIKONA 4.39	σελ. 94
EIKONA 4.40	σελ. 96
EIKONA 4.41	σελ. 96
EIKONA 4.42	σελ. 96
EIKONA 4.43	σελ. 96
EIKONA 4.44	σελ. 97
EIKONA 4.45	σελ. 97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	σελ. 98

ΠΙΝΑΚΕΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	σελ. 1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	σελ. 5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	σελ. 42
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1	σελ. 44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	σελ. 65
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1	σελ. 68
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2	σελ. 68
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3	σελ. 69
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4	σελ. 69
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.5	σελ. 69
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.6	σελ. 70
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.7	σελ. 70
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8	σελ. 70
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.9	σελ. 71
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.10	σελ. 71
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.11	σελ. 72
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.12	σελ. 74
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.13	σελ. 75
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.14	σελ. 76
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.15	σελ. 77
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.16	σελ. 78
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.17	σελ. 79
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.18	σελ. 80
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.19	σελ. 81
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.20	σελ. 81
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.21	σελ. 82
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.22	σελ. 83
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.23	σελ. 86
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.24	σελ. 87
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.25	σελ. 90
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.26	σελ. 91
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.27	σελ. 95
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.28	σελ. 95

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Η παρούσα εργασία παρουσιάζει την στατιστική ανάλυση δεδομένων, στην οποία πρόκειται να εξεταστούν κάποια χαρακτηριστικά, ορμονικά και μεταβολικά, για το εάν και σε ποιο βαθμό αυτά επηρεάζουν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Αρχικά αναπτύσσεται ευρέως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, κάνοντας πρώτα μια εισαγωγή στο γνωστικό πεδίο της γυναικολογίας εστιάζοντας στην ανατομία και την ενδοκρινολογία, ώστε να υπάρχει η βασική ιδέα για τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί η ωοθήκη και κυρίως για την ορμονοσύνθεση. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, η εμφάνιση δηλαδή πολλαπλών θυλακίων μικρού μεγέθους (3-7mm) στις ωοθήκες, συνοδευόμενου από κλινικές και ορμονικές διαταραχές, είναι η πιο συχνή ανωμαλία της λειτουργίας των ωοθηκών και η πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια στις γυναίκες.

Στη συνέχεια, αναφερόμαστε στην επιστήμη της Ιατρικής Στατιστικής, μέσω των εργαλείων της οποίας θα επιτευχθεί η ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων, καθώς και η εξαγωγή των επιθυμητών αποτελεσμάτων. Η Στατιστική χωρίζεται σε δύο τομείς, την Περιγραφική Στατιστική και την Επαγωγική Στατιστική. Αναπτύσσονται κυρίως οι Έλεγχοι Υποθέσεων οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή συμπερασμάτων, θέτοντας την παράμετρο που μας ενδιαφέρει ίση με κάποια γνωστή τιμή και ελέγχοντας εάν αυτή διαφοροποιείται ή όχι.

Τέλος, παρουσιάζονται οι στατιστικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, η διαδικασία που ακολουθήθηκε, τα εργαλεία στατιστικής που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και τα συμπεράσματα που προκύπτουν.

1.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται αρχικά, οι ορμονικές διεργασίες του οργανισμού των γυναικών, δηλαδή οι ορμόνες που εκκρίνονται, καθώς και οι φυσιολογικές τιμές για την κάθε ορμόνη, η αύξηση των οποίων προκαλεί διαταραχή

στο ορμονικό status του οργανισμού. Έπειτα περιγράφεται ευρέως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, δηλαδή τα συμπτώματα, η παθογένεια, η διάγνωση, καθώς και οι πιο αποτελεσματικοί τρόποι θεραπείας. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovarian Syndrome: PCOS) αποτελεί για πολλές δεκαετίες την περισσότερο συζητημένη οντότητα της γυναικολογικής ενδοκρινολογίας και παρ' όλα αυτά εξακολουθεί να υπάρχει ασάφεια σχετικά με την αιτιολογία και την παθογένειά του.

Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου στην κλινική πράξη θα μπορούσαν να συνοψισθούν στις ορατές, που αφορούν τις δερματικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας (δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα του δέρματος, αλωπεκία), στις κρυφές, που αφορούν την ανωοθυλακιορρηξία, το συνεχή υπεροιστρογονισμό και την υπογονιμότητα και στις αόρατες που αναφέρονται στις διαταραχές του μεταβολισμού (Κρεατσάς (2001)). Με βάση την εκτίμηση των περιπτώσεων που έχουν παρατηρηθεί με PCOS τα συμπτώματα έχουν ως εξής: 1) στειρότητα (75%), 2) υπερτρίχωση, η οποία γίνεται έκδηλη μετά την εφηβεία (70%), 3) αραιομηνόρροια (60%), 4) παχυσαρκία (40%), 5) δυσλειτουργικές αιμορραγίες (25-30%), 5) δυσμηνόρροια (20-25%) και 6) αρρενοποίηση (5%).

Η κλασική ιστολογική εικόνα του PCOS χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πολλαπλών μικρών κυστικών ωοθυλακίων με φτωχή ανάπτυξη των κοκκιωδών κυττάρων και αυξημένο στρώμα (υπερθήκωση) και πεπαχυσμένο φλοιό (Λώλης (1995)).

1.3. Η ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Η Στατιστική είναι η επιστήμη που αναφέρεται στις παρακάτω διαδικασίες, τη συλλογή δεδομένων, δηλαδή την επιλογή ενός δείγματος από τον πληθυσμό. Τον έλεγχο δεδομένων (καταμέτρηση, διάταξη, διόρθωση λαθών και απομάκρυνση αμφίβολων περιπτώσεων, συμπλήρωση ελλিপών στοιχείων). Την παρουσίαση δεδομένων, με τη μορφή, για παράδειγμα κάποιου πίνακα ή κάποιου διαγράμματος, χρησιμοποιώντας είτε το σύνολο των μετρήσεων είτε κάποιο περιγραφικό μέτρο (όπως ο αριθμητικός μέσος). Την επεξεργασία των δεδομένων με σκοπό την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων. Την ανάλυση, δηλαδή τη στατιστική συμπερασματολογία με τη χρήση κάποιου μοντέλου.

Η Στατιστική χωρίζεται σε δύο μεγάλους τομείς:

- Την Περιγραφική Στατιστική
- Την Επαγωγική Στατιστική

Στόχος της Περιγραφικής Στατιστικής είναι η περιγραφή είτε του υπό μελέτη πληθυσμού στόχου στο σύνολό του, είτε του διαθέσιμου και κατάλληλα επιλεγμένου δείγματος.

Στόχος της Επαγωγικής Στατιστικής είναι η κατάλληλη χρήση του δείγματος προκειμένου να εξάγουμε συμπεράσματα για τον γεννήτορα πληθυσμό.

1.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Προκειμένου να προκύψουν χρήσιμα συμπεράσματα από ένα σύνολο δεδομένων που έχουμε στη διάθεσή μας (τα δεδομένα συνήθως αφορούν ένα δείγμα το οποίο έχει επιλεγεί με κάποια από τις μεθόδους δειγματοληψίας), απαιτείται η συνδυασμένη χρήση, των κατάλληλων κατά περίπτωση, μεθόδων τόσο της Περιγραφικής Στατιστικής όσο και της Επαγωγικής Στατιστικής. Αυτή η συνδυασμένη χρήση μιας πληθώρας μεθόδων της επιστήμης της Στατιστικής βοηθάει να καταλήξουμε σε χρήσιμα συμπεράσματα και καλείται Ανάλυση Δεδομένων.

Η ραγδαία εξέλιξη και διάδοση των ηλεκτρονικών υπολογιστών κατά τα τελευταία χρόνια και η ανάπτυξη βελτιωμένων λειτουργικών συστημάτων σε γραφικό περιβάλλον οδήγησε σε μια έκρηξη δημιουργίας ολοκληρωμένων πακέτων στατιστικής ανάλυσης δεδομένων. Τα περισσότερα από τα πακέτα αυτά αποτελούν εξέλιξη και προσαρμογή σε γραφικά λειτουργικά συστήματα παλαιότερων καταξιωμένων στατιστικών προγραμμάτων. Παρόλα αυτά, έχουμε ταυτόχρονα και εμφάνιση νέων τέτοιων προγραμμάτων με εξαιρετικές δυνατότητες. Παράλληλα με την ανάπτυξη των κλασικών στατιστικών πακέτων, πολλά εμπορικής φύσεως πακέτα παρέχουν αρκετές δυνατότητες στατιστικής ανάλυσης. Το κύριο χαρακτηριστικό όλων αυτών των πακέτων λογισμικού είναι ότι κάνουν την εφαρμογή των στατιστικών μεθόδων ανάλυσης δεδομένων μια εξαιρετικά απλή υπόθεση.

Η ανάλυση των ορμονικών και μεταβολικών χαρακτηριστικών πραγματοποιείται με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 15.0. Στη διατριβή αυτή γίνεται προσπάθεια αξιοποίησης των δυνατοτήτων που παρέχει το στατιστικό πακέτο SPSS στην ανάλυση δεδομένων. Η αξιοποίηση αυτή επιτυγχάνεται με τη διασύνδεση των τεχνικών της ανάλυσης, της στατιστικής θεωρίας και της ερευνητικής μεθοδολογίας με την πράξη. Γίνεται χρήση των στατιστικών μεθόδων

που αναλυθήκαν ευρέως στο τρίτο κεφάλαιο, ώστε να βρεθεί τυχόν συσχέτιση, ανάμεσα σε κάποια χαρακτηριστικά και στην παθογένεια του συνδρόμου.

1.5. ΔΟΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναλύονται οι ορμονικές διεργασίες του οργανισμού, καθώς και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, δηλαδή τα συμπτώματα, η παθογένεια, καθώς και η θεραπεία του.

Στο τρίτο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στην επιστήμη της Στατιστικής και κυρίως της Στατιστικής Συμπερασματολογίας, η οποία χρησιμοποιείται στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, παρουσιάζεται η στατιστική ανάλυση των δεδομένων, με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 15.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, αναφέρονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιείται στο τέταρτο κεφάλαιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Από ιστορικής πλευράς, η πρώτη περιγραφή διογκωμένων σκληροκυστικών ωοθηκών έγινε το 1844 από τον Chereau, η δε εκτομή των ωοθηκών άρχισε στην Ευρώπη το 1895. Οι Stein και Leventhal το 1935 ανέφεραν για πρώτη φορά τη σχέση μεταξύ αραιομηνόρροιας-αμηνόρροιας, δασυτριχισμού, παχυσαρκίας και υπογονιμότητας με διογκωμένες ωοθήκες. Τις επόμενες δεκαετίες άρχισε να συνειδητοποιείται ότι το σύνδρομο PCOS εμπεριέχει μια μεγάλη ποικιλία βιοχημικών ανωμαλιών, μεταβολικών διαταραχών και κλινικών εκδηλώσεων που εκφράζονται με σημαντικά διαφορετικό τρόπο σε κάθε άτομο. (Λώλης (1995)).

Σχετικά με την ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου υπάρχει ομοφωνία, ότι παρουσιάζεται κλινικά κατά την εφηβεία. Αντίθετα η πολυμορφία και το ετερογενές του συνδρόμου είχαν σαν αποτέλεσμα την έλλειψη τεκμηριωμένων μελετών σχετικά με τη συχνότητα του. Πιθανολογείται ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται μεταξύ 5-10% στο γενικό πληθυσμό (Κρεατσάς (2001)), 6.7% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Διαμάντη- Κανδαράκη (1999)). Παρατηρούνται 12 ή περισσότερες κύστες διαμέτρου 2-4 mm και αύξηση του ωοθηκικού όγκου, περίπου 10 cm³. Αρκεί η μία ωοθήκη να εμφανίζει αυτή τη μορφή για να τεθεί η διάγνωση. Αυτός ο προσδιορισμός όμως, δεν ισχύει σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμό αντισυλληπτικών από το στόμα επειδή αυτό διαφοροποιεί τη μορφολογία των ωοθηκών (Schuiling and Likis (2006)).

Η ορμονική έκκριση των ωοθηκών προέρχεται από το λειτουργικό τμήμα της ωοθήκης, το ωοθυλάκιο, το οποίο δεν έχει σταθερή μορφή αλλά εξελισσόμενη. Για το λόγο αυτό, και η έκκριση των ωοθηκικών ορμονών δεν είναι σταθερή αλλά μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης που βρίσκεται το ωοθυλάκιο.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου οι ωοθήκες παράγουν και εκκρίνουν τις εξής στεροειδικές ορμόνες: α) Οιστραδιόλη και οιστρόνη, β) προγεστερόνη και γ) μικρά ποσά ανδρογόνων, από τα οποία το σημαντικότερο είναι η Δ₄-ανδροστενδιόνη και τις πρωτεϊνικές ορμόνες : i) Αναστατίνη, ii) ακτιβίνη και iii) φολιστατίνη.

Η ωρίμανση του ωοθυλακίου, η ρήξη του και η απελευθέρωση του ωοκυττάρου, η μετατροπή σε ωχρο σωματίο και η παραγωγή ορμονών στα διάφορα εξελικτικά στάδια ρυθμίζονται από τις δύο υποφυσιακές ορμόνες την FSH και την LH. Η ωοθήκη δεν έχει λειτουργική αυτονομία. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2. ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

2.2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Ορμονικά μπορεί να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ανδροστενδιόνης, τεστοστερόνης, DHEA-S, αναλογία LH/FSH>2, FSH φυσιολογική ή ελαττωμένη, οιστρογόνη αυξημένη, οιστραδιόλη φυσιολογική ή ελαττωμένη, SHBG ελαττωμένη και αυξημένη προλακτίνη.

Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για να εξηγηθούν οι ορμονικές διαταραχές που βρίσκονται σε ασθενείς με σύνδρομο PCOS. Πιο συγκεκριμένα, η LH που είναι συνήθως αυξημένη σε αυτές τις ασθενείς πιθανόν να οφείλεται σε μεγαλύτερη συχνότητα των εκκριτικών ώσεων ή του εύρους των ώσεων σαν απάντηση στη GnRH.

Τα χρονίως αυξημένα οιστρογόνα μπορούν να ευαισθητοποιήσουν την υπόφυση στην απάντηση της GnRH και ταυτόχρονα να αρθεί η καταστολή που ασκούν στο κέντρο, με αποτέλεσμα να μην παρατηρηθεί η αύξηση της που είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των ωοθυλακίων. Οι παραπάνω μηχανισμοί εκδηλώνονται κλινικά, με την αύξηση της LH και την ελάττωση της FSH.

Η FSH μπορεί να καταστέλλεται αμέσως και από την ωοθήκη, μέσω μίας πρωτεΐνης της ινχιπίνης ή ανασταλτίνης, η οποία παράγεται από τα πολλαπλά ωοθυλάκια που τείνουν προς ωρίμανση. Σαν αποτέλεσμα του αυξημένου λόγου LH/FSH παρατηρείται αυξημένη παραγωγή Δ4-ανδροστενδιόνης και τεστοστερόνης από τα ωοθηκικά κύτταρα της θήκης και του στρώματος, με αποτέλεσμα την αναστολή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων και της ωοθυλακιόρρηξίας, γιατί όταν υπάρχει αυξημένο ανδρογονικό περιβάλλον στο ωοθηκικό υγρό τα ωοθυλάκια οδηγούνται σε ατρησία. Επιπρόσθετα σε αυτές τις ασθενείς η ανδροστενδιόνη μετατρέπεται, σε οιστρόνη. Τα αυξημένα οιστρογόνα θα διεγείρουν την παραγωγή LH από την υπόφυση μέσω αυξημένης έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο

(αίροντας την κατασταλτική δράση των οπιοειδών του εγκεφάλου και της ντοπαμίνης) κλείνοντας έτσι τον φαύλο κύκλο. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.2. ΩΟΘΗΚΗ

Από τον 7^ο μήνα της εμβρυικής ζωής η ωοθήκη αποτελείται από τρεις περιοχές: α) τις πύλες, το σημείο δηλαδή της επικοινωνίας της ωοθήκης με το μεσωοθήκιο β) τον μυελό, κεντρικά και γ) τον φλοιό εξωτερικά. Κατά τη γέννηση η ωοθήκη εμφανίζεται σαν ένα λεπτό επιμηκυμένο, πρισματοειδές όργανο, με τις εξής κατά μέσο όρο διαστάσεις: μήκος 1,5 cm, πλάτος 0,3 cm, και πάχος 0,25 cm.

Αρχικά εντοπίζεται στα όρια της εισόδου της πυέλου αργότερα εντοπίζεται ενδοπυελικά. Η εξωτερική της τέλος επιφάνεια είναι λεία. Η μεταβολή του μεγέθους της ωοθήκης, κατά την παιδική ηλικία, δεν είναι τόσο γρήγορη, όπως στα άλλα ενδοπυελικά όργανα. Λίγο πριν την εμμηναρχή όμως η ανάπτυξή της ακολουθεί πιο γρήγορο ρυθμό.

Η μυελώδης ουσία της ωοθήκης είναι μαλθακή και σπογγώδης και αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό με ελαστικές και μονήρεις λείες μυϊκές ίνες, αγγεία και νεύρα, ενώ η φλοιώδης ουσία καλυπτόμενη εξωτερικά από επιθήλιο αποτελείται από τα ωοκύτταρα, που βρίσκονται μέσα στα ωοθυλάκια και είναι κατανεμημένα μέσα στο στρώμα. Ο φλοιός αποτελείται από μεγάλο αριθμό πρωτογενών ωοθυλακίων, μερικά των οποίων παρουσιάζουν εξελικτικά σημεία ωριμότητας. Μερικές φορές είναι δυνατή η ανεύρεση στην παιδική ωοθήκη κύστεων ωοθυλακίων οι οποίες σπανιότατα μπορεί να φθάσουν σε μεγάλο μέγεθος και που εύκολα βρίσκονται στην κλινική εξέταση.

Οι πύλες της ωοθήκης περιέχουν αγγεία και νεύρα υποστηριζόμενα από συνδετικό ιστό και ποικίλο αριθμό εκκριτικών κυττάρων, που εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες. Η προέλευση και λειτουργία των κυττάρων αυτών δεν είναι ακριβώς γνωστή. Μεγαλώνοντας το παιδί, τα πρωτογενή ωοθυλάκια ελαττώνονται και ο φλοιός λεπτύνεται.

Πράγματι ο Baker παρατήρησε ότι η ωοθήκη στη νεογνική περίοδο περιέχει δυο εκατομμύρια ωοκύτταρα. Πολύ πιο νωρίς, είχε βρει ότι η ωοθήκη ενός κοριτσιού 6 μηνών περιέχει γύρω στα 86.000 ωοκύτταρα, τα οποία ελαττώνονται σε 48.000 και 18.000, κατά το 7^ο και 9^ο έτος της ηλικίας, αντίστοιχα.

Η θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση, η οποία συνίσταται σε μία δραματική, απότομη αύξηση της LH και λιγότερο της FSH, λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία, υπό την επίδραση της μεγάλης αύξησης των οιστρογόνων, αρχίζει αργότερα, μετά την ήβη. Εκτός από τον υποθάλαμο, η επίφυση, οι αμυγδαλωτοί πυρήνες και ο ιππόκαμπος έχουν συζητηθεί από διάφορους ερευνητές, ότι ενέχονται για την ωριμότητα της αναπαραγωγικής λειτουργίας στα θήλεα. (Γ. Κρεατσάς (2001))

2.2.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η βασική λειτουργία των ωοθηκών είναι η αναπαραγωγική, που συνίσταται στην ωρίμανση και απελευθέρωση του ωοκυττάρου, το οποίο αποτελεί το γεννητικό κύτταρο της γυναίκας.

Ταυτόχρονα με τη λειτουργία αυτή, οι ωοθήκες παράγουν ορμόνες, οι οποίες εμφανίζουν σημαντική βιολογική δράση στον οργανισμό. Αμφότερες οι λειτουργίες, η αναπαραγωγική και η ενδοκρινική, εξυπηρετούνται στην ωοθήκη από την ίδια ανατομική μονάδα, το ωοθυλάκιο. Η ωοθήκη σαν ενδοκρινής αδένας εμφανίζει ορισμένα χαρακτηριστικά που την ξεχωρίζουν από τους άλλους αδένες:

- Δεν λειτουργεί στο σύνολό της, όπως οι άλλοι αδένες, αλλά το λειτουργικό της τμήμα αποτελείται μόνο από ένα ανατομικό μόρφωμα, το ωοθυλάκιο.
- Το λειτουργικό τμήμα της ωοθήκης, το ωοθυλάκιο, δεν εμφανίζει σταθερή μορφολογία και λειτουργία, αλλά εξελικτική.
- Δεν έχει αυτονομία λειτουργική, αλλά είναι υποτελής στη διέγερση που δέχεται από την υπόφυση με τη μορφή δύο ορμονών, των γοναδοτροφινών FSH και LH, οι οποίες ρυθμίζουν όλες τις φάσεις της λειτουργίας της.
- Επεμβαίνει ρυθμιστικά στη λειτουργία της με την ορμονική έκκριση που παράγει, είτε στο επίπεδο του υποθαλάμου, της υπόφυσης και του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου επιβάλλει κυκλικό ρυθμό στη λειτουργία της, είτε τοπικά όπου δρα τροποποιητικά στη δράση των γοναδοτροφινών.
- Δεν αρχίζει τη λειτουργία της από την εμβρυική ζωή, όπως οι άλλοι ενδοκρινείς αδένες, αλλά σε ορισμένη ηλικία της γυναίκας, την εποχή της ήβης.

- Καταπαύει να λειτουργεί ύστερα από συνεχή λειτουργία 35-38 ετών, ενώ οι λοιποί αδένες λειτουργούν μέχρι θανάτου. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.4. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η λειτουργία της αναπαραγωγής και της διαίωνισης του είδους εξασφαλίζεται στη γυναίκα με τις ωοθήκες. Στη γυναίκα τα γεννητικά κύτταρα που προορίζονται να συνενωθούν με τα γεννητικά κύτταρα του άντρα, υπάρχουν σαν απόθεμα από την εμβρυϊκή περίοδο. Από το απόθεμα αυτό απελευθερώνεται κάθε μήνα, κάτω από την επίδραση των γοναδοτροφινών, ένα ωοκύτταρο, το οποίο είναι έτοιμο να γονιμοποιηθεί.

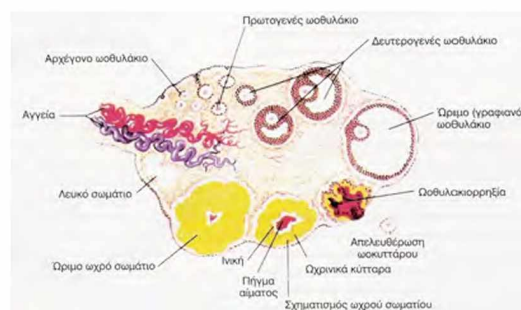
Η ωρίμανση του ωοθυλακίου και η εξέλιξή του ωοκυττάρου αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την απελευθέρωση του ωοκυττάρου και την καταλληλότητά του για γονιμοποίηση. Εξ ίσου απαραίτητη για μελλοντική εξέλιξη του γονιμοποιημένου ωαρίου, είναι και η κανονική μετατροπή του ωοθυλακίου σε ωχρό σωματίο.

Οι παραπάνω μεταβολές που εξυπηρετούν την αναπαραγωγή, τελούνται ρυθμικά σε κάθε γεννητικό κύκλο, από την εποχή της ήβης μέχρι την εμμηνόπαυση. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.5. ΤΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟ. Ο ΕΝΔΟΚΡΙΝΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ.

Το ωοθυλάκιο αποτελεί ενδοκρινή αδένα με μοναδικές ιδιότητες. Εμφανίζει θεαματικές μορφολογικές αλλαγές μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα οι οποίες συνοδεύονται από ανάλογες μεταβολές της ορμονικής λειτουργίας του, και επαναλαμβάνονται κυκλικά σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας.

Οι εξελικτικές μορφές που λαμβάνει το ωοθυλάκιο αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την απελευθέρωση του ωοκυττάρου και την καταλληλότητά του για γονιμοποίηση (Εικόνα 2.1). Εξίσου απαραίτητες για τη μελλοντική εξέλιξη του



Εικόνα 2.1. Εξελικτικός κύκλος και οι μορφές των ωοθυλακίων

γονιμοποιημένου ωαρίου, είναι η κανονικότητα των μεταβολών της ορμονικής έκκρισης.

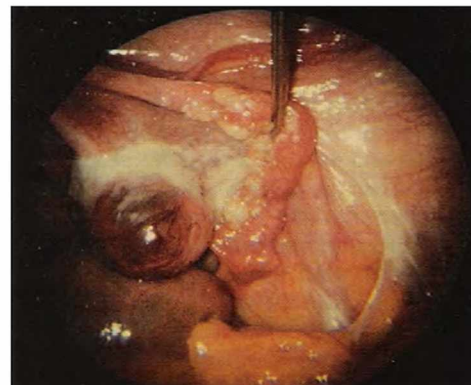
Με την έναρξη της ρυθμικής έκκρισης των γοναδοτροφινών κατά την ήβη, οι οποίες προκαλούν τον πρώτο ωορρηκτικό κύκλο παρατηρείται η εξέλιξη των ωοθυλακίων που οδηγεί στην ολοκλήρωση της αναπαραγωγικής και ορμονικής λειτουργίας των ωοθηκών. Η εξέλιξη των ωοθυλακίων ακολουθεί τις εξής φάσεις:

1. την επιστράτευση ενός αριθμού ωοθυλακίων που θα αποτελέσουν την ομάδα από την οποία θα επιλεγεί το ωοθυλάκιο που θα επικρατήσει,
2. την επιλογή μεταξύ των επιστρατευθέντων ωοθυλακίων των καταλληλότερων,
3. την επικράτηση του ωοθυλακίου που πρόκειται να φθάσει μέχρι το τελικό στάδιο ωρίμανσης,
4. την ωοθυλακιορρηξία ή ωορρηξία,
5. τη μετατροπή του ωοθυλακίου σε ωχρό σωματίο,
6. την ωχρινόληση και
7. την ατρησία του θυλακίου. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.6. ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑ

Η ωοθυλακιορρηξία ή ωορρηξία αποτελεί το σημαντικότερο γεγονός της λειτουργίας των ωοθηκών και την κυριότερη φάση της εξέλιξης του ωοθυλακίου (Εικόνα 2.2). Η ανάπτυξη του ωοθυλακίου λίγες ώρες πριν από τη ρήξη του γίνεται με επιταχυνόμενο ρυθμό.

Η ωοθυλακιορρηξία επιτυγχάνεται με ένα πολύπλοκο μηχανισμό στον οποίο τον κυριότερο γενεσιουργό ρόλο παίζουν η οιστραδιόλη και η υποφυσιακή LH. Οι μεταβολές των δύο αυτών ορμονών είναι στον άνθρωπο μετρητές και απολύτως γνωστές με κάθε λεπτομέρεια όλες τις ώρες που προηγούνται και έπονται της απελευθέρωσης του ωοκυττάρου.



Εικόνα 2.2. Κοιλιοσκοπική εικόνα ώριμου ωοθυλακίου το οποίο έχει σχηματίσει το στίγμα και είναι έτοιμο να ραγεί.

Η ταχεία ανάπτυξη του ωοθυλακίου συνοδεύεται και από αυξημένη παραγωγή οιστραδιόλης η οποία ασκεί αρνητική παλίνδρομο ρύθμιση στην έκκριση των γοναδοτροφινών. Όταν όμως η στάθμη της οιστραδιόλης υπερβεί ορισμένα όρια και

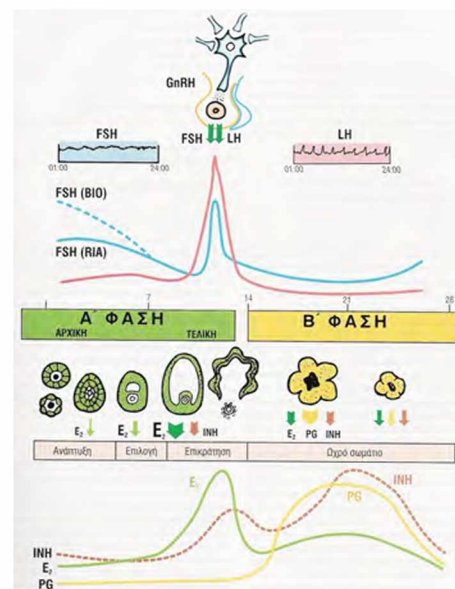
διατηρηθεί υψηλή επί ένα ή δύο 24ωρα, η δράση της ορμόνης γίνεται θετική και προκαλεί την απελευθέρωση μεγάλων εκκριτικών αιχμών της LH και λιγότερο της FSH προφανώς σε ανάλογα εκκριτικά κύματα της GnRH.

Η πρόκληση της ωορρηξίας αποτελεί ένα ακόμη λειτουργικό μηχανισμό του οργανισμού που είναι άριστα συγχρονισμένος. Για την έναρξη της διαδικασίας που οδηγεί στην ωορρηξία το έναυσμα δίνεται από την οιστραδιόλη τη στιγμή που το θυλάκιο έχει φτάσει στην πλήρη ωριμότητα και είναι έτοιμο για την αναπαραγωγική του λειτουργία. Η ωοθυλακιωρρηξία οφείλεται στις μεγάλες ποσότητες LH που δέχεται στο ωοθυλάκιο οι οποίες προκαλούν σημαντικές και δομικές αλλαγές.

Ενεργοποιούνται κυτταροκίνες και πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία εξασθενίζουν το τοίχωμα του ωοθυλακίου και τελικά προκαλούν τη ρήξη του ή ορθότερα την τοπική διάλυσή του, που επιτρέπει την έξοδο του ωοθυλακικού υγρού μαζί με το ωοκύτταρο.

Στις φυσιολογικές αυτές αντιδράσεις συμμετέχει πλήθος ουσιών, η δράση των οποίων δεν έχει επακριβώς διευκρινιστεί. Η παρουσία προωορρηκτικά στο θυλακικό υγρό μεγάλων ποσοτήτων ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, που παράγεται στην κοκκιώδη στιβάδα από την FSH, θεωρείται ότι συμβάλλει στην ωορρηξία, με την μετατροπή που προκαλεί του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία αποτελεί ισχυρό πρωτεολυτικό ένζυμο (**Εικόνα 2.3**).

Η παραγωγή της οιστραδιόλης και των ανδρογόνων μειώνεται και αρχίζει η ωχρινοποίηση των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας και έτσι παρατηρείται μία προωορρηκτική αύξηση της παραγωγής της προγεστερόνης η οποία συμβάλλει και αυτή στη διέγερση της έκκρισης της LH. (Μ. Μπατρίνος (1999))



Εικόνα 2.3. Γενικό σχήμα της λειτουργίας του άξονα GnRH-γοναδοτροφίνες-ωοθυλάκιο κατά τον ωοθηκικό κύκλο.

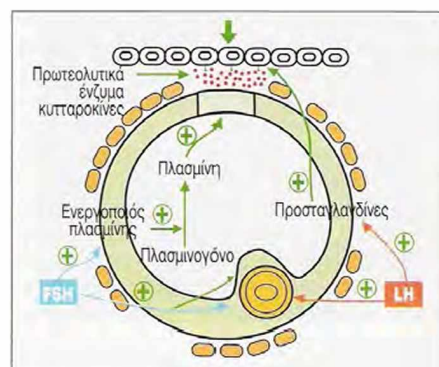
2.2.7. ΑΤΡΗΣΙΑ

Η ατρησία είναι η διαδικασία με την οποία εξαφανίζονται τα θυλάκια της ωοθήκης. Η ατρησία αρχίζει από την εμβρυική ζωή κατά την οποία εμφανίζει έντονη δραστηριότητα, συνεχίζεται κατά την παιδική ηλικία μέχρι την τελική εξαφάνιση των ωοθυλακίων κατά την εμμηνόπαυση. Ο μηχανισμός της ατρησίας παραμένει άγνωστος. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.8. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ

Παράλληλα με την αναπαραγωγική λειτουργία, οι ωοθήκες εκκρίνουν ορμόνες, οι οποίες με τη δράση τους εξυπηρετούν τη λειτουργία της αναπαραγωγής, αλλά ασκούν και σημαντική βιολογική επίδραση στα λοιπά συστήματα του οργανισμού.

Η ορμονική έκκριση των ωοθηκών προέρχεται από το λειτουργικό τμήμα της ωοθήκης, το ωοθυλάκιο, το οποίο δεν έχει σταθερή μορφή αλλά εξελισσόμενη. Για το λόγο αυτό, και η έκκριση των ωοθηκικών ορμονών δεν είναι σταθερή αλλά μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης του ωοθυλακίου. Και επειδή η εξέλιξη του ωοθυλακίου ακολουθεί ένα κύκλο που στην ωοθυλακιόρρηξη, επαναλαμβάνεται ρυθμικά κάθε 28 περίπου ημέρες, η ορμονική λειτουργία των ωοθηκών εμφανίζει και αυτή παράλληλη κυκλικότητα.



Εικόνα 2.4. Σχηματική παράσταση των κυριότερων παραγόντων που συμμετέχουν στην ωοθυλακιόρρηξη.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου οι ωοθήκες παράγουν και εκκρίνουν τις εξής στεροειδικές ορμόνες:

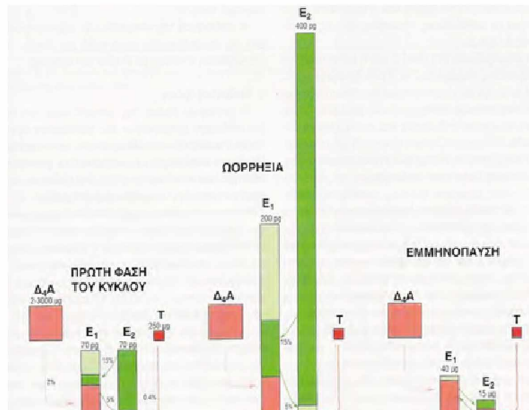
- α) Οιστραδιόλη και οιστρόνη
- β) Προγεστερόνη
- γ) Μικρά ποσά ανδρογόνων, από τα οποία το σημαντικότερο είναι η Δ₄-ανδροστενδιόνη και τις πρωτεϊνικές ορμόνες: i) Ανασταλίνη, ii) ακτιβίνη και iii) φολιστατίνη.

Οι στεροειδικές ορμόνες της ωοθήκης, επειδή προέρχονται από τους γεννητικούς αδένες καλούνται γεννητικές ορμόνες. (Μ. Μπατρίνος (1999))

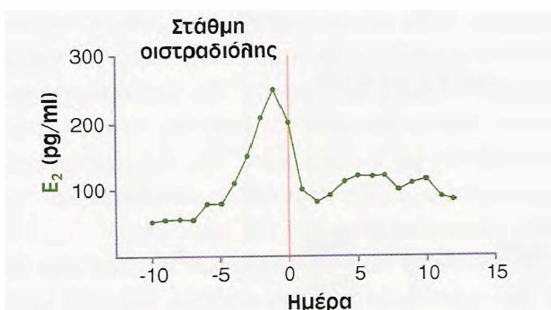
2.2.9. ΈΚΚΡΙΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Η ωοθήκη παράγει δύο οιστρογόνα την οιστραδιόλη (έστρα-1,3,5,(10)-τριεν-3,17β-διόλη) και την οιστρόνη (3-υδρογυ-εστρα-1,3,5,(10)-τριεν-17όνη) που το ένα μεταπίπτει εύκολα στο άλλο με αμφίδρομη αντίδραση και έχουν κοινή μεταβολική τύχη.

Έκκριση και παραγωγή



Εικόνα 2.5. Η ωοθηκική έκκριση της οιστραδιόλης (E2) και της οιστρόνης (E1) και η παραγωγή τους από αλληλομετατροπή και μετατροπή της τεστοστερόνης και Δ4-ανδροστενδιόνης στην πρώτη φάση του κύκλου, κατά την ωορρηξία και την εμμηνόπαυση.



Εικόνα 2.6. Στάθμη της οιστραδιόλης στο αίμα κατά τη διάρκεια του κύκλου. Παρατηρείται η εκκριτική αιχμή 24 ώρες πριν από την εκκριτική αιχμή της LH.

Στην αρχή του κύκλου η οιστραδιόλη (E2) και η οιστρόνη (E1) εκκρίνονται σε ίσα ποσά. Στο τέλος της πρώτης φάσης η έκκριση των οιστρογόνων αυξάνει με υπεροχή της E2 για να φτάσει σε εκκριτική αιχμή της LH. Την περίοδο αυτή η ημερήσια έκκριση της E2 κυμαίνεται μεταξύ 300-600 μg και της E1 από 150-300 (Εικόνα 2.5). Στην συνέχεια παρατηρείται ελάττωση της παραγωγής των δύο οιστρογόνων, η έκκριση των οποίων συνεχίζεται από το ωχρό σωματίο.

Η οιστραδιόλη που κυκλοφορεί στο γυναικείο οργανισμό (Εικόνα 2.6) προέρχεται ουσιαστικά από την έκκριση τεστοστερόνης που μετατρέπεται σε ποσοστό 0,4% σε οιστραδιόλη, είναι ελάχιστη στις γυναίκες και η οιστρόνη που αλληλομετατρέπεται σε E2, χορηγεί μικρό ποσοστό E2.

Αντίθετα η οιστρόνη του αίματος προέρχεται κατά μεγαλύτερο ποσοστό από περιφερική μετατροπή παρά από έκκριση. Η οιστραδιόλη μετατρέπεται κατά 15% σε οιστρόνη και η Δ4-

ανδροστενδιόνη κατά 2%. Λόγω της μεγάλης εξωοθηκικής παραγωγής της οιστρόνης, το οιστρογόνο που κυκλοφορεί στη γυναίκα μετά την εμμηνόπαυση.

Η μετατροπή της Δ₄-ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη τελείται και στο λιπώδη ιστό και έτσι παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν μεγαλύτερη παραγωγή οιστρόνης. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.10. ΈΚΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ

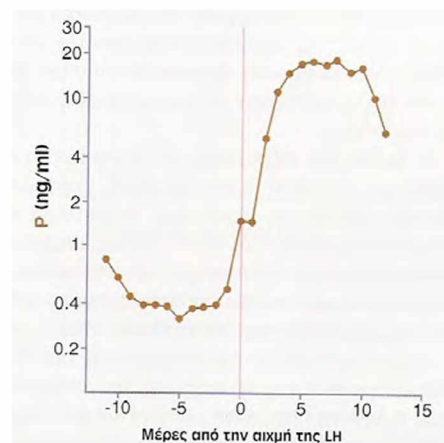
Η προγεστερόνη αποτελεί το δεύτερο βιολογικά σημαντικό έκκριμα των ωοθηκών. Σε αντίθεση όμως από τα οιστρογόνα, που εκκρίνονται σε όλη τη διάρκεια του κύκλου, η προγεστερόνη παράγεται κατά την εκκριτική φάση κυρίως και αποτελεί, γι' αυτό το λόγο, δείκτη της εκκριτικής ικανότητας του ωχρού σωματιδίου και γενικότερα της ωορρηξίας, (Εικόνα 2.7)

Έκκριση-μεταβολισμός

Η έκκριση της προγεστερόνης αρχίζει λίγο πριν την ωορρηξία από τα κύτταρα του ωοθυλακίου που υφίστανται ωχρινοποίηση. Μετά το σχηματισμό του ωχρού σωματίου, η προγεστερόνη παράγεται σε σημαντικά ποσά που υπολογίζονται σε 15-30 mg ημερησίως σ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου. Η μεγαλύτερη έκκριση παρατηρείται μεταξύ της 5ης και 9ης μέρας κατά την ωορρηξία.

Η ποσότητα της προγεστερόνης στο αίμα είναι μικρή διότι ο χρόνος μισής ζωής είναι βραχύς. Σε μεγαλύτερη ποσότητα κυκλοφορούν οι μεταβολίτες της.

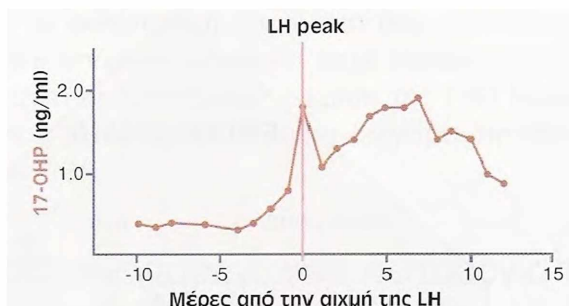
Με την κυκλοφορία η προγεστερόνη φέρεται στους ιστούς από τους οποίους ο λιπώδης κατακρατάει το μεγαλύτερο ποσό της ορμόνης (Μ. Μπατρίνος (1999))



Εικόνα 2.7. Καμπύλη της προγεστερόνης του αίματος κατά τη διάρκεια του κύκλου. Παρατηρείται αύξηση της έκκρισης στη 2η (ωχρινική) φάση μόνο.

2.2.11. ΈΚΚΡΙΣΗ 17-ΥΔΡΟΞΥ-ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η 17-υδροξυ-προγεστερόνη (17-OH-PG) εκκρίνεται σε μικρά ποσά από τις ωοθήκες, από την αρχή του κύκλου. Λίγες μέρες πριν από την ωορρηκτική αιχμή της LH η έκκριση της 17-OH-PG αυξάνει απότομα και φθάνει σε ένα μέγιστο που αντιστοιχεί χρονικά με την αιχμή της LH (Εικόνα 2.8). Στη συνέχεια σημειώνεται μικρή πτώση της έκκρισης, η οποία, όμως, συνεχίζεται σε σημαντικό βαθμό σε όλη την ωχρινική φάση εμφανίζοντας εκκριτική καμπύλη παράλληλη με εκείνη της προγεστερόνης. (Μ. Μπατρίνος (1999))



Εικόνα 2.8. Καμπύλη της 17-υδροξυπρογεστερόνης του αίματος κατά τη διάρκεια του κύκλου. Παρατηρείται αύξηση της έκκρισης προωορρηκτικά και συνέχισή της μετά την ωορρηξία.

2.2.12. ΈΚΚΡΙΣΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Οι ωοθήκες δεν χρησιμοποιούν τα ανδρογόνα για την παραγωγή των οιστρογόνων μόνο, αλλά και τα εκκρίνουν. Αυτό αποδείχτηκε με την ανεύρεση μεγαλύτερης ποσότητας ανδρογόνων στην ωοθηκική φλέβα από ότι στη γενική κυκλοφορία.

Έκκριση και παραγωγή

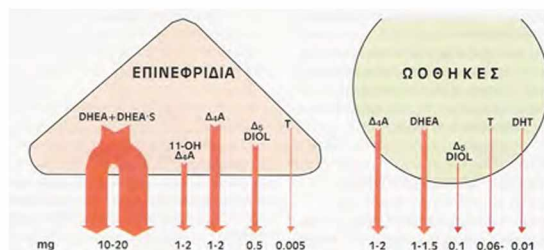
Στηριζόμενοι στα στοιχεία του Vermeulen (1979) μπορούμε να πούμε, ότι οι ωοθήκες εκκρίνουν κυρίως την Δ₄-ανδροστενδιόνη σε ικανή ποσότητα. Εκκρίνουν, επίσης, μικρές ποσότητες διυδροτεστοστερόνης (10 μg), Δ₅-ανδροστενδιόλης (100 μg) και τεστοστερόνης (60-80 μg), όπως και 1-2 μg δεϋδροεπιανδροστερόνης.

Από τα ωοθηκικά ανδρογόνα μεγαλύτερη σημασία έχει η Δ₄-ανδροστενδιόνη (Δ₄-Α), παρόλο που η ανδρογονική της ισχύς είναι μικρή σε σχέση με την τεστοστερόνη. Πρώτον, διότι η ποσότητα της Δ₄-Α που εκκρίνουν οι ωοθήκες είναι σημαντική και αντιπροσωπεύει το 50% της παραγόμενης ορμόνης στον οργανισμό της γυναίκας, σε αντίθεση με τα άλλα ανδρογόνα που έχουν κυρίως εξωωοθηκική προέλευση.

Δεύτερον, διότι η Δ_4 -A μετατρέπεται σε ποσοστό 1,4% σε τεστοστερόνη και αποτελεί την κυριότερη πηγή εξωαδενικής παραγωγής τεστοστερόνης (Εικόνα 2.9).

Επειδή στη γυναίκα η παραγωγή της τεστοστερόνης από τις αδενικές πηγές, τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες, είναι περιορισμένη, ο περιφερικός σχηματισμός του ισχυρού αυτού ανδρογόνου από τη Δ_4 -A, σε ποσό που αντιστοιχεί στο 50% της ολικής παραγωγής, έχει σημαντική βιολογική σημασία, ιδίως στις παθολογικές καταστάσεις που υπάρχει αυξημένη παραγωγή Δ_4 -A.

Η ίδια η τεστοστερόνη παράγεται σε μικρά ποσά από τη ωοθήκη, που αντιστοιχούν στο 25% της συνολικής παραγωγής. Η παραγωγή της ισχυρής διυδροτεστοστερόνης και της ασθενικής σε ανδρογονική δράση Δ_5 -ανδροστενδιόλης είναι ποσοτικά ασήμαντες. Η δεϋδροεπιανδροστενδιόνη παράγεται σε μικρή σχέση, με τη συνολική παραγωγή της, ποσότητα και επιπλέον έχει και ασθενική δράση. (Μ. Μπατρίνος (1999))



Εικόνα 2.9. Η έκκριση των ανδρογόνων από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια στο γυναικείο οργανισμό. DHEA: δεϋδροεπιανδροστερόνη, DHEA, Δ_4 A: Δ_4 -ανδροστενδιόνη, 11-OH- Δ_4 A, T: τεστοστερόνη, DHT: διϋδροτεστοστερόνη, Δ_5 DIOL: Δ_5 -ανδροστενδιόλη.

2.2.13. ΈΚΚΡΙΣΗ ΠΡΩΤΕΙΝΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

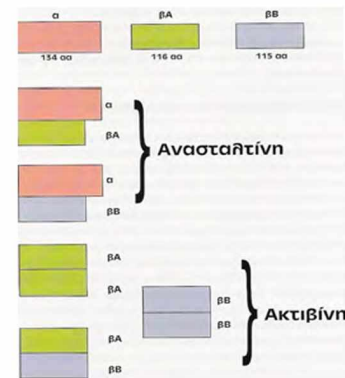
Το ωοθυλάκιο παράγει επίσης τις πρωτεϊνικές ορμόνες ανσταλίνη, ακτιβίνη και φολιστατίνη. Η ανσταλίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από μια α και β υπομονάδα ενωμένες μεταξύ τους με διθειικούς (δισουλφιδικούς) δεσμούς. Υπάρχουν δύο μορφές ανσταλτίνης, οι οποίες έχουν κοινή α -υπομονάδα και ελαφρώς διαφορετική β -υπομονάδα.

Κάθε υπομονάδα της ανσταλτίνης (Εικόνα 2.10) ελέγχεται από χωριστό γονίδιο. Η στάθμη της ανσταλτίνης στο αίμα είναι σταθερή μέχρι την εποχή της ωορρηξίας όπου παρουσιάζει μια εκκριτική αιχμή ακολουθούμενη από μείωση και στη συνέχεια σημαντική αύξηση κατά την ωχρινική φάση. Στην παραγωγή της ανσταλτίνης πιθανόν να συμμετέχουν και ωοθυλάκια με μικρότερο βαθμό εξέλιξης από το κυρίαρχο.

Βέβαιη δράση της ανσταλτίνης είναι η αναστολή έκκρισης της FSH στο επίπεδο της υπόφυσης. Η ανσταλτίνη ασκεί επίσης τοπική παρακρινική δράση. Έκκριση της ανσταλτίνης διεγείρεται από την FSH και από τοπικούς παράγοντες του ωοθυλακίου.

Η ακτιβίνη αποτελείται από δύο β-υπομονάδες της ανσταλτίνης και ασκεί αντίθετη δράση από εκείνη της ανσταλτίνης διεγείροντας την έκκριση της FSH. Στο ωοθυλάκιο η ακτιβίνη ενισχύει τη δράση της FSH αυξάνοντας τους υποδοχείς της.

Η φολιστατίνη παράγεται στο ωοθυλάκιο και στην υπόφυση και ασκεί κατά έμμεσο τρόπο ανασταλτική δράση στην έκκριση της FSH δεσμεύοντας την ακτιβίνη, η οποία διεγείρει την έκκριση της FSH. (Μ. Μπατρίνος (1999))



Εικόνα 2.10. Το μόριο της ανασταλτίνης αποτελείται από την α υπομονάδα και τη βΑ ή βΒ υπομονάδα. Το μόριο της ακτιβίνης αποτελείται από δύο μόρια των υπομονάδων της ανασταλτίνης (βΑ+βΑ ή βΒ+βΒ).

2.2.14. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ

Η ωρίμανση του ωοθυλακίου, η ρήξη του και η απελευθέρωση του ωοκυττάρου, η μετατροπή σε ωχρό σωματίο και η παραγωγή ορμονών στα διάφορα εξελικτικά στάδια ρυθμίζονται από τις δύο υποφυσιακές ορμόνες την FSH και την LH. Η ωοθήκη δεν έχει λειτουργική αυτονομία. Αρχίζει να λειτουργεί κατά την ήβη όταν τα εκκριτικά κύματα των υποφυσιακών ορμονών αυξάνουν, διακόπτεται εάν σταματήσει η έκκριση των γοναδοτροφινών.

Η έκκριση των γοναδοτροφινών παρουσιάζει επίσης έλλειψη αυτονομίας και πλήρη εξάρτηση από την υποθαλαμική ορμόνη GnRH. Έλλειψη της GnRH συνεπάγεται αδυναμία παραγωγής και έκκρισης των γοναδοτροφινών ή πλήρη κατάπαυση της έκκρισής τους εάν αυτή έχει αρχίσει.

Η ωοθήκη, όμως, παρά την απόλυτη εξάρτηση της από τις γοναδοτροφίνες και την GnRH, διαθέτει μία σημαντική ιδιότητα, με τη θετική ή αρνητική παλίνδρομο επίδραση που ασκούν στην υπόφυση, τον υποθάλαμο και το κεντρικό νευρικό

σύστημα οι ορμόνες της, ρυθμίζει η ίδια την έκκριση της GnRH και των γοναδοτροφινών και κατά συνέπεια τη δική της λειτουργία.

Το όλο κύκλωμα με το κατιόν σκέλος εγκεφαλικά κέντρα, υποθάλαμος, υπόφυση, ωθήκες και το ανιόν σκέλος ωθήκες, υπόφυση, υποθάλαμος, εγκεφαλικά κέντρα εμφανίζει ένα πολύπλοκο αλλά θαυμαστό συντονισμό και συγχρονισμό, ο οποίος επικοινωνιακά λειτουργεί με τα αντίστοιχα χημικά μηνύματα, δηλαδή τις ορμόνες και τους νευρομεταβιβαστές του εγκεφάλου. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.15. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ

Η υποθαλαμική ορμόνη GnRH αποτελεί το αρχικό ερέθισμα για την έναρξη της λειτουργίας των ωοθηκών και βασικό παράγοντα για τη ρύθμιση της λειτουργίας της.

Η έκκριση της GnRH γίνεται με πολύπλοκο και άγνωστο στις λεπτομέρειες του μηχανισμό ο οποίος συμπεριλαμβάνει διεγερτικά ερεθίσματα β-αδρενεργικών νευρώνων και ανασταλτική δοπαμινεργική δράση.

Η απελευθέρωση της GnRH από τα νευροεκκριτικά κύτταρα του υποθαλάμου γίνεται κατά ώσεις ή κύματα. Στον άνθρωπο η μέτρηση της GnRH δεν είναι εύκολη, υπάρχουν όμως αδιάσειστα στοιχεία ότι η GnRH εμφανίζει παλμική έκκριση η οποία όταν δεν τροποποιείται από διάφορους παράγοντες είναι ωριαία. Οι διάφοροι γνωστοί και άγνωστοι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της GnRH δεν εξηγούν την παλμική της έκκριση διότι κανένας από αυτούς δεν εμφανίζει αντίστοιχο ρυθμό έκκρισης.

Οι πιθανές απαντήσεις είναι ότι ο ρυθμός προέρχεται από ανώτερα κέντρα, οπότε ο προβληματισμός μετατίθεται σε αυτά ή οφείλεται σε ενδογενή ρυθμό λειτουργίας των νευρικών ή νευροενδοκρινικών κυττάρων. Σχετικά με το πρόβλημα αυτό ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι τα κύτταρα μεμονωμένου υποθαλαμικού ιστού παρουσιάζουν GnRH. Άγνωστος όμως παραμένει ο μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα αυτά συγχρονίζουν την ενδογενή ιδιότητά τους ώστε η παλμική έκκριση της GnRH να γίνεται την ίδια στιγμή.

Η έκκριση της GnRH στον άνθρωπο συμπεραίνεται από τη στάθμη των γοναδοτροφινών στο αίμα η οποία είναι ανά πάσα στιγμή μετρητή. Κατά την αναγωγή, όμως, της συγκέντρωσης στο αίμα των γοναδοτροφινών προς το ποσό και το ρυθμό της έκκρισής τους και κατ' επέκταση της έκκρισης της GnRH πρέπει να

λαμβάνεται υπ' όψη ο διαφορετικός χρόνος ημιζωής της LH (περίπου 5 λεπτά) και τη FSH (περίπου 240 λεπτά).

Λόγω της ταχείας εμφάνισης της LH τα εκκριτικά της κύματα όταν επισυμβούν διακρίνονται ενώ της FSH είναι μικρότερα και δυσδιάκριτα επειδή εμφανίζονται πριν ακόμη μειωθεί η στάθμη της FSH από τα κύματα που προηγήθηκαν. Για το λόγο αυτό δείκτες του ρυθμού και της έντασης της έκκρισης των γοναδοτροφινών και της GnRH αποτελούν οι τιμές της LH στο αίμα.

Η συχνότητα και το ύψος των εκκριτικών αιχμών της LH διαφέρει κατά τη διάρκεια του κύματος και το ερώτημα είναι κατά πόσο η έκκριση αυτή οφείλεται σε αντίστοιχες μεταβολές της έκκρισης της GnRH.

Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι μεταβολές της LH κατά τη διάρκεια του κύκλου οφείλονται κυρίως στην τροποποίηση της βιοσυνθετικής δραστηριότητας του γοναδοτρόφου κυττάρου της υπόφυσης από την οιστραδιόλη και λιγότερο σε αλλαγές του ρυθμού έκκρισης της GnRH. Επιχείρημα γι' αυτό αποτελεί το ότι σε αγοναδικές γυναίκες ή μετά την εμμηνόπαυση κατά την οποία η έκκριση της οιστραδιόλης είναι μηδαμινή, οι εκκριτικές αιχμές της LH έχουν μέτριο ύψος και εμφανίζονται περίπου κάθε ώρα.

Ο ίδιος ρυθμός έκκρισης παρατηρείται και κατά το μεγαλύτερο μέρος της πρώτης φάσης του κύκλου, αλλάζει όμως, προωρρηκτικά υπό την επίδραση της οιστραδιόλης και μετά την ωορρηξία από την επίδραση της προγεστερόνης.

Η τροποποιητική δράση των δύο αυτών ορμονών της ωοθήκης ασκείται στην υπόφυση και δεν είναι απαραίτητη η αλλαγή του ρυθμού και της έντασης της έκκρισης της GnRH για να λειτουργήσει κυκλικά η ωοθήκη και ότι οι ρυθμιστές της κυκλικής λειτουργίας είναι η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη.

Η προγεστερόνη επίσης, προκαλεί μείωση της συχνότητας των εκκριτικών αιχμών της GnRH. Οι λεπτομέρειες όμως ατής της δράσης δεν είναι γνωστές στον άνθρωπο. Η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη δρουν επίσης και σε άλλα κέντρα του εγκεφάλου τα οποία επηρεάζουν την έκκριση της GnRH με τους νευρομεταβιβαστές τους.

Ο παλμοδότης της έκκρισης της GnRH επηρεάζεται από τα διάφορα stress μεταξύ των οποίων τα ψυχολογικά, με αποτέλεσμα την μη κανονική έκκριση των γοναδοτροφινών και την εμφάνιση διαταραχών του κύκλου στις γυναίκες.

Η κυτταρική δράση της GnRH στα γοναδοτρόφα κύτταρα τελείται με τη δέσμευση της ορμόνης με τον υποδοχέα της ο οποίος ανήκει στους μεμβρανικούς υποδοχείς που ενεργοποιούν την πρωτεΐνη G. Η σειρά των ενδοκυτταρικών

διεργασιών μετά την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης G από το ορμονο-υποδοχειακό σύμπλεγμα δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί αλλά είναι βέβαιο ότι περιλαμβάνει την κινητοποίηση των φωσφολιπιδίων και του ασβεστίου.

Η GnRH ή τα συνθετικά ανάλογά της, εάν χορηγηθεί συνεχώς προκαλεί, ύστερα από την αρχική διέγερση, πλήρη κατάπαυση της λειτουργίας του γοναδοτρόφου κυττάρου με αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών. Η ιδιότητα αυτή της GnRH έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στην κλινική για τη δημιουργία φαρμακευτικού υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού κατά τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων, όπως ο καρκίνος του προστάτη, τα ινομύματα και η ενδομητρίωση.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η GnRH προκαλεί αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών όταν χορηγηθεί σε πολύ συχνά διαστήματα ή συνεχώς δεν έχει διευκρινιστεί. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.16. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΕΣ

Οι δύο υποφυσιικές ορμόνες η FSH και η LH οι οποίες ρυθμίζουν όλες τις φάσεις τις ωοθηκικής λειτουργίας, παράγονται από την εμβρυϊκή ζωή.

Από την 10^η εμβρυϊκή εβδομάδα η υπόφυση είναι ικανή να παράγει FSH και όταν σχηματιστεί το πυλαίο σύστημα αρχίζει να παράγει και την LH. Η παραγωγή των δύο γοναδοτροφινών συνεχίζεται, με υπεροχή της FSH στα θήλεα, μέχρι τη γέννηση και τους πρώτους 6-9 μήνες της βρεφικής ηλικίας.

Μετά το 1^ο έτος της ηλικίας και μέχρι την ήβη παρατηρείται ελάχιστη έκκριση γοναδοτροφινών σε αμφότερα τα φύλα και μικρή απαντητικότητα στη διέγερση με την LHRH.

Οι γοναδοτροφίνες παράγονται από τα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης. Τα περισσότερα γοναδοτρόφα κύτταρα παράγουν αμφότερες τις γοναδοτροφίνες μερικά όμως εκκρίνουν εκλεκτικά τη μία ή την άλλη.

Η εκκριτική ικανότητα των γοναδοτρόφων κυττάρων εξαρτάται πάντοτε από τη διέγερση που δέχονται από την υποθαλαμική GnRH αλλά τροποποιείται σημαντικά στις διάφορες φάσεις του κύκλου από την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη και τις πρωτεϊνικές ωοθηκικές ορμόνες.

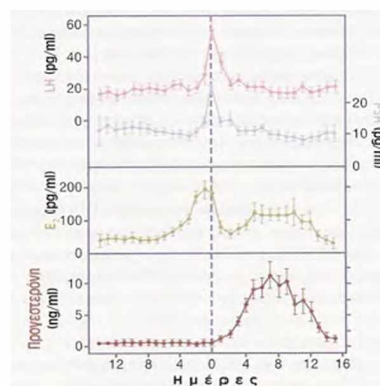
Η εκκριτική ικανότητα των γοναδοτρόφων κυττάρων εμφανίζει δύο φάσεις λειτουργίας τη φάση της άμεσης απελευθέρωσης της FSH και LH από τα έτοιμα και διαθέσιμα ποσά που υπάρχουν, η οποία χαρακτηρίζει την εκκριτική ευαισθησία των κυττάρων και τη φάση της έκκρισης των αποθεμάτων της FSH και LH, η οποία απαιτεί παρατεταμένη διέγερση και αντιπροσωπεύει την εκκριτική εφεδρεία των γοναδοτρόπων.

Στην αρχική φάση του κύκλου (1^η-6^η μέρα) η εκκριτική ικανότητα (η ευαισθησία και η εφεδρεία) είναι μικρή, όπως αποδεικνύεται από τη μικρή ανταπόκριση που παρατηρείται στη συνεχή ή επανειλημμένη χορήγηση της GnRH.

Κατά το μέσο και το τέλος της παραγωγικής φάσης αυξάνει εκλεκτικά η εφεδρεία και λιγότερο η ευαισθησία, γεγονός που οφείλεται στην προοδευτική αύξηση της παραγωγής της οιστραδιόλης από την ωοθήκη (**Εικόνα 2.11**). Η χορήγηση της GnRH προκαλεί μικρό άμεσο αποτέλεσμα (άρα μικρή ευαισθησία) και μεγαλύτερο ύστερα από 2-4 ώρες (μεγαλύτερη εφεδρεία).

Στα μέσα του κύκλου (13^η-15^η μέρα) και λίγο πριν από την ωορρηξία αυξάνουν σημαντικά η ευαισθησία και η εφεδρεία, περισσότερο, όμως η πρώτη. Η GnRH προκαλεί μεγάλη άμεση έκκριση ύστερα από λίγες ώρες. Η μεγάλη εκκριτική ικανότητα των γοναδοτρόπων στην περίοδο αυτή εκδηλώνεται με την παρουσία στο αίμα ισχυρών εκκριτικών αιχμών που διαρκούν 1-2 μέρες και προκαλούν τη ρήξη του ωοθυλακίου και την απελευθέρωση του ωοκυττάρου. Η μεγάλη αύξηση της εκκριτικής ικανότητας της υπόφυσης κατά την περίοδο της ωορρηξίας οφείλεται στην ενίσχυση που δέχεται η δράση της GnRH από τα υψηλά ποσά της οιστραδιόλης και στην αυτοενίσχυση που εμφανίζει η ίδια η GnRH. Η αυτοενισχυτική (priming) δράση της GnRH συνίσταται στη μεγαλύτερη απάντηση που προκαλεί μία δεύτερη δόση GnRH όταν χορηγείται ύστερα από λίγες ώρες, επειδή χορηγήθηκε η πρώτη.

Μετά την ωορρηξία και μέχρι το τέλος του κύκλου η εκκριτική ικανότητα μειώνεται προοδευτικά και γρήγορα, περισσότερο η ευαισθησία από την εφεδρεία. Οι μεταβολές αυτές της εκκριτικής δραστηριότητας της υπόφυσης δημιουργούν



Εικόνα 2.11. Η στάθμη της LH, FSH, οιστραδιόλης (E2) και της προγεστερόνης (PG) κατά τον κύκλο.

χαρακτηριστική καμπύλη της στάθμης της FSH και LH στο αίμα κατά τη διάρκεια του κύκλου.

Η καμπύλη της FSH στο αίμα κατά τη διάρκεια του κύκλου χαρακτηρίζεται από μία μικρή αύξηση προεμμηνορρυσιακά η οποία συνεχίζεται για λίγες μέρες μετά την έμμηνο ρύση και στη συνέχεια παρουσιάζει σχετικά σταθερή πορεία σε χαμηλότερα επίπεδα σε όλη τη διάρκεια του κύκλου, εκτός από την προωορρηκτική εκκριτική αιχμή που εμφανίζει στα μέσα του κύκλου. Η εκκριτική αυτή καμπύλη προκύπτει από τις μετρήσεις της FSH με ραδιοανοσολογικές μεθόδους. Η μέτρηση της FSH, όμως, με βιολογικές μεθόδους δείχνει ότι υπάρχει υψηλότερη στάθμη της ορμόνης περιεμμηνορρυσιακά, οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή των ωοθυλακίων.

Κατά τη διάρκεια του 24ώρου η FSH εκκρίνεται κατά ώσεις και εμφανίζει εκκριτικά κύματα τα οποία δεν διακρίνονται σαφώς όπως εκείνα της LH διότι λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της ορμόνης, κάθε καινούριο εκκριτικό κύμα επισυμβαίνει πριν εξαφανισθεί η FSH των προηγούμενων κυμάτων και απλώς προστίθεται σε αυτήν.

Οι μετρήσεις της LH κατά τη διάρκεια του κύκλου με ραδιοανοσολογικές μεθόδους δίνουν χαρακτηριστική καμπύλη με χαμηλά επίπεδα της ορμόνης όλες τις μέρες και μία απότομη και μεγάλη εκκριτική αιχμή διάρκειας 1-2 ημερών στη μέση του κύκλου, η οποία είναι υπεύθυνη για την ωορρηξία, ενδιαφέρον, όμως, έχει το γεγονός ότι ο προσδιορισμός της LH με μεθόδους που μετρούν τη βιολογική της δράση, δείχνουν υψηλότερες τιμές LH κατά την ωορρηκτική περίοδο και μικρότερο χρόνο ημιζωής από ότι φανερώνουν οι μετρήσεις της ορμόνης με ραδιοανοσολογικές μεθόδους.

Κατά τη διάρκεια του 24ώρου είναι εμφανής η έκκριση κατά ώσεις της LH από τα εκκριτικά κύματα που παρατηρούνται. Στα μεσοδιαστήματα των εκκριτικών αιχμών η στάθμη και κατά συνέπεια η έκκριση της LH είναι ελάχιστη.

Την πρώτη φάση τα κύματα αυτά εμφανίζονται κάθε 1-2 ώρες και μέχρι λίγες μέρες πριν από την ωοθυλακιωρρηξία έχουν μικρό ύψος. Τις τελευταίες 2-3 μέρες της πρώτης φάσης το ύψος και το εύρος των κυμάτων αυξάνει απότομα και σημαντικά με αποτέλεσμα την έκκριση μεγάλων ποσών LH τα οποία προκαλούν την ωοθυλακιωρρηξία. Κατά την ωχρινική φάση τα κύματα της LH αραιώνουν προοδευτικά αλλά έχουν μεγαλύτερο ύψος από εκείνα της πρώτης φάσης.

Η κυτταρική δράση της FSH ασκείται με τη δέσμευσή της από τους υποδοχείς της οι οποίοι υπάρχουν μόνο στην κοκκιώδη στοιβάδα.

Οι υποδοχείς της FSH που υπάρχουν σε ποσότητες ανιχνεύσιμες μόνο στην κοκκιώδη στιβάδα από την εποχή του δευτερογενούς ωοθυλακίου μοιάζουν με τους υποδοχείς γλυκοπρωτεϊνών ορμονών (LH, TSH, hCG), αποτελούνται από ένα μεγάλο εξωκυτταρικό τμήμα και επτά ενδομεμβρανικές περιοχές και δρουν μέσω του συστήματος της αδενυκυκλάσης. Τα κοκκιώδη κύτταρα, όμως, διαθέτουν και άλλους υποδοχείς που δρουν με το σύστημα των κινασών της τυροσίνης οι οποίοι δέχονται την δράση του IGF I και της ινσουλίνης όπως επίσης υποδοχείς που διεγείρουν την υδρόλυση της ινοσιτόλης.

Με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας δέχονται επρροές από ποικίλους γνωστούς και άγνωστους παράγοντες οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν



Εικόνα 2.12. Στάθμη της FSH κατά τη διάρκεια του κύκλου (πλήρεις κύκλοι μέτρηση με RIA, ανοικτοί κύκλοι μέτρηση με βιολογική μέθοδο). Είναι φανερή η περιεμμηνοπαυσιακή αύξηση της στάθμης που είναι περισσότερο έκδηλη όταν μετριέται η βιολογική δράση της ορμόνης.

τη δράση της FSH (**Εικόνα 2.12**). Η δράση της FSH στο ωοθυλάκιο σε κυτταρικό επίπεδο συνίσταται:

1. στη διέγερση για πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κοκκιώδους στοιβάδας, ο αριθμός των οποίων φθάνει τα 50.000.000 στο ώριμο ωοθυλάκιο.
2. στην έκφραση των γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία:
 - α) των υποδοχέων της LH στο ώριμο ωοθυλάκιο
 - β) της αρωματάσης, του ενζύμου στο οποίο οφείλεται η παραγωγή της οιστραδιόλης διότι μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα
 - γ) των υπομονάδων της ανσταλτίνης

δ) της φολιστατίνης

ε) διαφόρων αυξητικών παραγόντων όπως ο IGF I και IGF II, και άλλων ενζύμων, όπως επίσης και ουσιών που αυξάνουν το ωοθυλακικό υγρό

στ) ενισχύει την παραγωγή της οιστραδιόλης από το ωοθυλάκιο που ωριμάζει και διευκολύνει τη δράση της LH με την αύξηση των υποδοχέων της.

Η LH διαθέτει υποδοχείς στη θήκη του ωοθυλακίου, στην κοκκιώδη στοιβάδα των μεγάλων ωοθυλακίων και στα ωχρινικά κύτταρα. Η κυριότερη δράση της LH είναι η διέγερση της στεροειδογένεσης στα κύτταρα της θήκης, της κοκκιώδους στοιβάδας και του ωχρού σωματίου όταν αυτό σχηματίζεται.

Τα κύτταρα της θήκης ύστερα από την επίδραση της LH παράγουν τεστοστερόνη και Δ₄-ανδροστενδιόνη, οι οποίες αποτελούν τις πρόδρομες ουσίες για το σχηματισμό της οιστραδιόλης και της οιστρονής αντίστοιχα από την κοκκιώδη στοιβάδα.

Στην κοκκιώδη στοιβάδα η LH ενισχύει στη στεροειδογενετική δράση της FSH. Τα ωχρινοποιημένα κύτταρα του ωχρού σωματίου, διεγερόμενα από την LH, εκκρίνουν εκτός από την οιστραδιόλη, και προγεστερόνη.

Η κυτταρική δράση της LH ασκείται μέσω του συστήματος της αδενυλοκυκλάσης, όπως συμβαίνει και με τη δράση της FSH. Στο ωχρό σωματίο η δράση ασκείται υποβοηθητικά και με το μηχανισμό υδρόλυσης της ινοσιτόλης. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.2.17. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟ

Το λειτουργικό τμήμα της ωοθήκης, το ωοθυλάκιο, αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό κέντρο της ωοθηκικής λειτουργίας, με την ορμονική του έκκριση ασκεί ρυθμιστική επίδραση σε όλα τα επίπεδα στον υποθάλαμο, στην υπόφυση, αλλά και τοπικά στο δικό του μικροπεριβάλλον.

Η ενδοθυλακική δράση των ορμονών του ωοθυλακίου ασκείται με παρακρινική κυρίως αλλά και αυτοκρινική δράση και επηρεάζει άμεσα και ουσιαστικά όλες τις φάσεις της λειτουργίας από την ανάπτυξη του ωοθυλακίου, την ωορρηξία, το σχηματισμό του ωχρού σωματίου και την ωχρινόλυση μέχρι την ορμονική έκκριση που εμφανίζουν όλες οι εξελικτικές μορφές του θυλακίου.

Η σημαντικότερη ρυθμιστική επίδραση ασκείται όπως αναφέρθηκε από την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη. Η οιστραδιόλη κατά την αρχική αρνητική παλίνδρομο ρύθμιση στην έκκριση των γοναδοτροφινών εμποδίζει την απελευθέρωσή τους αλλά ενισχύει την παραγωγή τους. Με τη θετική παλίνδρομο ρύθμιση όταν φτάσει σε ορισμένη συγκέντρωση, η οιστραδιόλη προκαλεί την απελευθέρωση μεγάλων εκκριτικών κυμάτων της LH, τα οποία προκαλούν την ωορρηξία. Εκτός από την κύρια της δράση στην υπόφυση η οιστραδιόλη δρα στον υποθάλαμο και σε άλλα εγκεφαλικά κέντρα.

Σε τοπικό επίπεδο η οιστραδιόλη προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κοκκιώδους στοιβάδας και τη δράση της FSH, αλλά η δράση αυτή δεν παρατηρείται

in vitro γεγονός που σημαίνει ότι χρειάζεται η συνέργεια άλλων παραγόντων, πιθανότατα αυξητικών παραγόντων.

Η τεστοστερόνη και η Δ₄-ανδροστενδιόνη εκτός του ότι αποτελούν την πρώτη ύλη για τα οιστρογόνα ασκούν ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου, η οποία οδηγεί στην ατρησία.

Η προγεστερόνη δρα ανασταλτικά στην υπόφυση αλλά και στο δημιουργό της παλμικής έκκρισης της GnRH με αποτέλεσμα οι εκκριτικές ώσεις της υποθαλαμικής ορμόνης να γίνονται σε αραιότερα διαστήματα.

Η προγεστερόνη δρα στην υπόφυση αναστέλλοντας εκλεκτικά την έκκριση της FSH, ενώ η ακτιβίνη τη διεγείρει. Ανασταλτική δράση στη έκκριση της FSH παρόμοια με εκείνη της ανασταλτίνης εμφανίζει η φολιστατίνη. Η τοπική δράση της ανασταλτίνης συνίσταται στη διέγερση των κυττάρων της θήκης, ενώ η ακτιβίνη φαίνεται ότι δρα διεγερτικά στην παραγωγή της προγεστερόνης.

Στην πολύπλοκη τοπική δράση και αλληλοεπίδραση των στεροειδικών και πρωτεϊνικών ορμονών του ωοθυλακίου συμμετέχει και πλήθος άλλων ουσιών, ο αριθμός των οποίων συνεχώς αυξάνει.

Οι αυξητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ωοθυλακίου. Οι παράγοντες IGF I και IGF II, παράγονται ο μὲν πρώτος στα κύτταρα της θήκης, ο δεύτερος δε στα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας, που διαθέτουν και υποδοχείς για τους παράγοντες αυτούς, οι οποίοι για το λόγο αυτό μπορούν να ασκήσουν αυτοκρινική και παρακρινική δράση ενισχύοντας τη δράση της FSH και της οιστραδιόλης. Στην ύπαρξη υποδοχέων για τον IGF I αποδίδεται και η διεγερτική δράση της ινσουλίνης, η οποία συνδέεται με τους υποδοχείς αυτούς.

Άλλοι αυξητικοί παράγοντες όπως ο EGF (Epidermal Growth Factor), ο FGF (Fibroblast Growth Factor), ο PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ανιχνεύονται στα κύτταρα της έσω θήκης της κοκκιώδους στοιβάδας και του ωχρού σωματίου και θεωρούνται ότι με παρακρινική δράση επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη στεροειδογένεση.

Η μεγάλη ποικιλία των παραγόντων που δρουν στο ωοθυλάκιο διαπιστώνεται από την παρουσία τους στο υγρό του ωοθυλακίου, το οποίο αποτελεί την πραγματική αποθήκη ορμονών και άλλων ουσιών που παράγονται τοπικά ή προέρχονται από το πλάσμα. Από το πλάσμα διαχωρίζεται με τη βασική μεμβράνη, η οποία είναι εύκολα διαπερατή σε μικρομοριακές πρωτεΐνες.

Στο υγρό του ωοθυλακίου υπάρχουν μεγάλες ποσότητες οιστραδιόλης και προγεστερόνης η συγκέντρωση των οποίων είναι πολλαπλάσια από εκείνη του πλάσματος. Οι συγκεντρώσεις των ορμονών είναι ανάλογες με το στάδιο εξέλιξης του ωοθυλακίου. Η Δ₄-ανδροστενδιόνη είναι περισσότερη στα ωοθυλάκια που αναπτύσσονται σε σχέση με τα ώριμα, προφανώς λόγω της μεγάλης μετατροπής της σε οιστρόνη στα τελευταία.

Οι αυξητικοί παράγοντες IGF I και ιδίως ο IGF II όπως και οι άλλοι αυξητικοί παράγοντες ανιχνεύονται στο υγρό του ωοθυλακίου σε ποικίλες ποσότητες.

Εκτός από τις ωοθηκικές ορμόνες υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση στο υγρό του θυλακίου προρενίνης, προλακτίνης, ινσουλίνης, ωκυτοκίνης, GnRH και παραγώγων της POMC όπως η β-ενδορφίνη.

Οι ουσίες που βρίσκονται στο υγρό του ωοθυλακίου δεν αποτελούν μεταβολικά ή απεκκριτικά προϊόντα αλλά δραστικούς παράγοντες που συμμετέχουν ενεργά στην εξέλιξη και σε όλες τις λειτουργίες του ωοθυλακίου.

Ο εξωυποθαλαμικός παλμοδότης της GnRH, η υποθαλαμική GnRH, οι υποφυσιακές γοναδοτροφίνες, οι ωοθηκικές ορμόνες και οι τοπικοί παράγοντες αποτελούν ένα λειτουργικό κύκλωμα το οποίο με μηχανισμούς διέγερσης, αναστολής και αλληλεπίδρασης επιτυγχάνει κατά θαυμαστό τρόπο την κυκλική ορμονική και αναπαραγωγική λειτουργία των ωοθηκών. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.3. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΙΚΡΟΘΥΛΑΚΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

2.3.1. ΓΕΝΙΚΑ

Το σύνδρομο των πολυμικροθυλακικών ωοθηκών η εμφάνιση δηλαδή πολλαπλών θυλακίων μικρού μεγέθους (3-7mm) στις ωοθήκες, συνοδευόμενου από κλινικές και ορμονικές διαταραχές, είναι η πιο συχνή ανωμαλία της λειτουργίας των ωοθηκών και η πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια στις γυναίκες.

Η διαταραχή καλείται σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCO=polycystic ovaries) μια άστοχη ονομασία με δυσμενείς επιπτώσεις. Άστοχη επειδή είναι παραπλανητική διότι δεν πρόκειται περί κύστεων αλλά περί θυλακίων που δεν ωρίμασαν. Οι δυσμενείς επιπτώσεις συνίστανται στην ανησυχία και το άγχος που προκαλεί στους ασθενείς, η ανακοίνωση της πάθησης διότι γνωρίζουν ότι οι κύστες

σε ένα όργανο μπορεί να εγκυμονούν κινδύνους, πολύ περισσότερο όταν είναι πολλαπλές. Για τους λόγους αυτούς υιοθετούμε τον όρο πολυμικροθυλακικές ωοθήκες (σύντμηση ΠΜΘΩ).

Η ακριβής συχνότητα του ΠΜΘΩ, για την οποία όλοι συμφωνούν ότι είναι μεγάλη ιδίως στις νέες γυναίκες, δεν μπορεί να υπολογιστεί διότι δεν έχει ακόμα δοθεί ο ορισμός του συνδρόμου ούτε έχουν καθοριστεί με ακρίβεια τα όριά του. Η έλλειψη κοινώς αποδεκτού προσδιορισμού του συνδρόμου συντελεί στη σύγχυση που υπάρχει και στα πολλά αντιφατικά αποτελέσματα των μελετών που γίνονται για το σύνδρομο αυτό, το οποίο βρίσκεται σε συνεχή επικαιρότητα λόγω της μεγάλης του συχνότητας και των πολλών αδιευκρίνιστων σημείων της δημιουργίας του.

Από διαγνωστικής πλευράς διακρίνουμε τέσσερις φάσεις στην ιστορία της ΠΜΘΩ. Η πρώτη ακολούθησε επί μια 25ετία την αρχική περιγραφή του συνδρόμου το 1935 από τους Stein και Leventhal. Την περίοδο αυτή το σύνδρομο έφερε και την ονομασία των συγγραφέων που το περιέγραψαν και η διάγνωσή του στηριζόταν στην κλινική τριάδα α) της αμηνόρροιας β) της υπερτρίχωσης και γ) της παχυσαρκίας και στην ανεύρεσης πολύ διογκωμένων ωοθηκών.

Η δεύτερη φάση σημειώθηκε στις δεκαετίες του '60 και '70 κατά τις οποίες οι ραδιοανοσολογικές μετρήσεις των ορμονών επέτρεψαν την έρευνα και διαπίστωση των ορμονολογικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου.

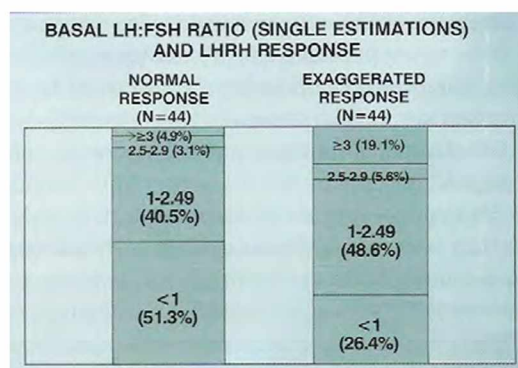
Συγχρόνως η λαπαροσκόπηση και η βιοψία των ωοθηκών διευκρινίσαν τις μορφολογικές αλλοιώσεις των ωοθηκών. Με τις μεθόδους αυτές διαπιστώθηκαν τότε δύο πράγματα πρώτον ότι το σύνδρομο δεν ήταν σπάνιο και δεύτερον και κυριότερο ότι το φάσμα των κλινικών, μορφολογικών και βιολογικών εκδηλώσεων ήταν πολύ πιο ευρύ από ότι αρχικά επιστεύετο.

Συνέπεια των παρατηρήσεων αυτών, η αρχική ονομασία του συνδρόμου εγκαταλείφθηκε και το σύνδρομο ονομάστηκε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS, όπως και θα αναφέρεται στην εργασία αυτή, από εδώ και στο εξής) βάσει του κυριότερου μορφολογικού στοιχείου που εμφάνιζαν οι ωοθήκες. Η διάγνωση την εποχή αυτή κάθε γνήσιας περίπτωσης του συνδρόμου, δηλαδή περίπτωσης που θα μπορούσε να συμπεριληφθεί σε μία δημοσίευση, έπρεπε να έχει μακροσκοπικά ή ιστολογικά βεβαιωμένα πολυμικροθυλακικές ωοθήκες με αύξηση του πάχους της θήκης των ωοθηλακίων. Με βάση αυτό το κριτήριο τα ορμονικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είχαν προσδιοριστεί ότι ήταν: α) η δυσανάλογη έκκριση των

γοναδοτροφινών, δηλαδή μεγαλύτερος του φυσιολογικού λόγος LH προς FSH, β) η υπερανδρογοναιμία και γ) η υπεροιστροναιμία.

Μελέτες και μεγάλες στατιστικές όμως, από διάφορα κέντρα έδειξαν ότι κανένα κλινικό ή ορμονικό στοιχείο από όσα θεωρούνται ότι χαρακτηρίζουν το σύνδρομο δεν είναι σταθερό ούτε ως προς την παρουσία του ούτε ως προς την έκταση με την οποία εμφανίζεται και ότι υπάρχει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και ορμονικής λειτουργίας που σε ορισμένα άτομα βρίσκεται φυσιολογική.

Συγκεκριμένα ο λόγος LH/FSH που για τη διάγνωση του PCOS έπρεπε να υπερβαίνει το 2,5 και κατά άλλους το 3 είναι μικρότερος και ενίοτε φυσιολογικός σε σημαντικό αριθμό ατόμων με χαρακτηριστική μορφολογία PCOS (Εικόνα 2.13). Η μέση τιμή των ανδρογόνων του αίματος της τεστοστερόνης Δ₄-ανδροστενδιόνης διυδροτεστοστερόνης, DHEA και της DHEA-5, στις στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με PCOS και φυσιολογικών γυναικών βρίσκεται συνήθως αυξημένη στις πρώτες ιδίως της τεστοστερόνης και Δ₄-ανδροστενδιόνης υπάρχουν όμως άτομα με φυσιολογικές τιμές ανεξαρτήτως εάν παρουσιάζουν κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας ή



Εικόνα 2.13. Ο λόγος LH προς FSH στις βασικές τιμές μιας αιμοληψίας σε 637 γυναίκες με διαταραχές κύκλου. Ένα ποσοστό 8% των γυναικών με φυσιολογική απάντηση στην LHRH είχαν λόγο ≥ 2.5 και μόνο το 24,7% των γυναικών με απάντηση τύπου ΠΜΘΩ είχαν στις βασικές τιμές λόγο.

όχι. Η υπεροιστροναιμία είναι το λιγότερο σταθερό ορμονικό στοιχείο και γι' αυτό έχει εγκαταλειφθεί η μέτρησή της.

Η κλασσική εικόνα του PCOS δεν είναι και αυτή σταθερή. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η πρωτοπαθής αραιομηνόρροια με δεύτερη την εμφάνιση δευτεροπαθούς αραιομηνόρροιας ύστερα από λίγα όμως χρόνια μετά την εμμηναρχή. Η δευτεροπαθής αραιομηνόρροια δεν είναι σπάνια αλλά και με πρωτοπαθή αραιομηνόρροια ή λειτουργικές αιμορραγίες μπορεί να εμφανιστεί το σύνδρομο το οποίο έχει περιγραφεί και σε άτομα με κύκλους κανονικής διάρκειας.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας, η υπερτρίχωση και η ακμή μπορεί να λείπουν σε ποικίλο ποσοστό που φθάνει σε ορισμένες στατιστικές το 30%.

Ηπιότερες μορφές κλινικής υπερανδρογοναιμίας όπως λιπαρότητα του δέρματος και του τριχωτού της κεφαλής είναι συχνότερες.

Η παχυσαρκία ποικίλου βαθμού υπάρχει σε ένα ποσοστό των ατόμων με ΠΜΘΩ και έχει αποδειχθεί ότι σε αυτές τα άτομα συμμετέχει στην παθογένεια του συνδρόμου ιδίως αν είναι παχύσαρκα του άνω τμήματος του κορμού διότι συνοδεύεται από υπερινσουλιναμία η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιοπαθολογία του συνδρόμου.

Αλλά και η ιστολογική εικόνα των ωοθηκών ποικίλλει σε έκταση και μονιμότητα. Μπορεί να υπάρχει τυπική εικόνα PCOS στη μία ωοθήκη και φυσιολογικά θυλάκια στην άλλη.

Η τρίτη φάση της διάγνωσης του συνδρόμου άρχισε τη δεκαετία του 1980 και χαρακτηρίζεται από την ευρεία χρήση του υπερηχογραφήματος το οποίο βοήθησε όσο καμία άλλη μέθοδος στη διάγνωση και παρακολούθηση του PCOS. Με το υπερηχογράφημα σημειώθηκε σημαντική πρόοδος σε τρία σημεία:

- α) αντικαταστάθηκε η λαπαροσκόπηση από μια μη επεμβατική μέθοδο
- β) έγινε δυνατή η μελέτη της μορφολογίας των ωοθηκών σε μεγάλο αριθμό ατόμων ακόμη και σε άτομα στα οποία η λαπαροσκοπία δεν επιτρεπόταν όπως υγιείς μάρτυρες ή κορίτσια στην ήβη και κυριότερο
- γ) επέτρεψε σε εξέταση ρουτίνας τη συχνή και εύκολη παρακολούθηση της εξέλιξης του συνδρόμου, πράγμα που ήταν αδύνατον στο παρελθόν.

Το πρώτο εύρημα της υπερηχογραφικής μελέτης των ωοθηκών επιβεβαίωσε τη μεγάλη συχνότητα του συνδρόμου. Η συχνότητα υπολογίζεται ότι φθάνει το 33% στις γυναίκες με ανωμαλίες του κύκλου και στο 80% σε εκείνες με αραιομηνόρροια. Αυτό σημαίνει ότι στις νεαρές γυναίκες μετά την ήβη και μέχρι την ηλικία των 18 ετών στις οποίες βρέθηκε συχνότητα ανωμαλιών του κύκλου σε ποσοστό 12-18% ένα ποσοστό 4% ή περισσότερο εμφανίζει υπερηχογραφική εικόνα PCOS. Το ποσοστό είναι τεράστιο εάν αναλογιστεί κανείς ότι είναι μεγαλύτερο από τη συχνότητα του διαβήτη ή από τη βρογχική στις ηλικίες αυτές και δικαιολογεί το χαρακτηρισμό του PCOS ως τη συχνότερη ενδοκρινοπάθεια στις νεαρές γυναίκες.

Το δεύτερο εύρημα από την υπερηχογραφική μελέτη των ωοθηκών στο σύνδρομο PCOS περιέπλεξε τα πράγματα, επιδείνωσε τη σύγχυση που υπήρχε για το σύνδρομο αυτό και αύξησε τα διαγνωστικά διλήμματα. Η υπερηχογραφική εικόνα του PCOS, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικρών θυλακίων στην περιφέρεια της ωοθήκης και αφθονία του στρώματος συνοδεύεται εκτός από τις κλασικές κλινικές

εκδηλώσεις των διαταραχών του κύκλου και της κλινικής υπερανδρογοναιμίας και από άλλες καταστάσεις στις οποίες υπάρχουν ή λείπουν οι εκδηλώσεις αυτές. Τυπική υπερηχογραφική εικόνα PCOS μπορεί να βρεθεί σε άτομα με ωορρηκτικούς κύκλους ιδίως νεαρά κορίτσια. Η ίδια εικόνα σε μεγάλη συχνότητα παρατηρήθηκε σε άτομα με υπερτρίχωση και κανονικούς κύκλους. Γυναίκες με βεβαιωμένη ωορρηξία (με κύησεις) μπορεί να εμφανίσουν εικόνα PCOS. Γυναίκες με εικόνα PCOS μπορούν να συλλάβουν χωρίς θεραπεία και μετά τη γέννα να επανεμφανίσουν εικόνα PCOS. Τυπική υπερηχογραφική εικόνα PCOS στη μία ωοθήκη μπορεί να συνυπάρχει με ανάπτυξη ωοθυλακίου στην άλλη. Μη ωοθηκικές ενδοκρινοπάθειες όπως η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων και η νόσος του Cushing μπορεί επίσης να συνοδεύεται από ωοθήκες με εικόνα PCOS.

Η τέταρτη φάση άρχισε το 1990 και συνεχίζεται. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από 3 γεγονότα: α) τη διαπίστωση της σχέσης της υπερινσουλιναϊμίας με την υπερανδρογοναιμία, ιδιαιτέρως στα παχύσαρκα άτομα, β) τη διευκρίνιση του ρόλου και άλλων αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών στην παθογένεια των PCOS και γ) το ενδιαφέρον για τη μελέτη των γενετικών χαρακτηριστικών και της γονιδιακής ταυτότητας των ασθενών. Γενικά, στην τελευταία φάση της έρευνας για την παθογένεια του PCOS η προσπάθεια στρέφεται στη διαλεύκανση σε μοριακό και γονιδιακό επίπεδο του είδους και της αιτιολογίας των ανωμαλιών που παρατηρούνται στο σύνδρομο αυτό. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.3.2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΜΙΚΡΟΘΥΛΑΚΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Μέχρι σήμερα προτάθηκαν τέσσερις παθογενετικοί μηχανισμοί: 1) ο υποθαλαμικός, 2) ο ωοθηκικός, 3) ο επινεφριδιακός και 4) η υπερινσουλιναϊμία, χωρίς όμως να εξηγούνται πλήρως όλες οι εκδηλώσεις του συνδρόμου.

Η απόδοση των λειτουργικών ανωμαλιών του συνδρόμου σε υποθαλαμική δυσλειτουργία στηρίχθηκε στη βασική ορμονική ανωμαλία του συνδρόμου που συνίσταται στην υπερέκκριση της LH χωρίς σύγχρονη υπερπαραγωγή της FSH. Η υπερκρίση της LH διεγείρει τα κύτταρα της θήκης τα οποία υπερπλάσσονται και υπερπαραγάγουν ανδρογόνα. Η έλλειψη αντίστοιχης αύξησης της FSH προκαλεί μειωμένη σύνθεση αρωματοποιητή ενζύμου και ελαττωμένη παραγωγή οιστρογόνων με αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου ανδρογόνων προς οιστρογόνων η οποία δεν

ευνοεί την εξέλιξη του ωοθηλακίου. Τα εκκριτικά κύματα της LH εμφανίζουν στις περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου μεγαλύτερο ύψος και εύρος και είναι συχνότερα.

Η θεωρία αυτή ενισχύεται από την παρατήρηση ότι εάν χορηγηθεί GnRH σε γυναίκες με υπογοναδοτροφική αμηνόρροια υποθαλαμικής αιτιολογίας σε συχνότερα διαστήματα από ότι χρειάζεται για να προκληθεί ανάπτυξη ωοθηλακίου και ωορρηξία δημιουργείται υπερηχογραφική εικόνα ωοθηκικού τύπου PCOS.

Η μειωμένη έκκριση FSH αποδίδεται και αυτή στο συχνότερο ρυθμό διέγερσης του γοναδοτρόπου κυττάρου από την GnRH. Υποστηρίχθηκε επίσης ότι αυξημένη έκκριση ή τοπική δράση της ανασταλτίνης θα μπορούσε να εξηγήσει τη μειωμένη έκκριση της FSH. Ανεξαρτήτως όμως του μηχανισμού που την προκαλεί η μικρότερη έκκριση της FSH κατά την κρίσιμο για την εξέλιξη του ωοθηλακίου περιεμμηνορυσιακή περίοδο μπορεί να εξηγήσει την αναστολή της εξέλιξης στο στάδιο του δευτερογενούς ωοθηλακίου.

Η ανωμαλία αυτή της FSH θεωρείται από μερικούς ως σημαντικότερη από την υπερέκκριση της LH για την παθογένεια του συνδρόμου PCOS. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση FSH για την πρόκληση ωορρηξίας σε άτομα με PCOS, αναπληρώνει την έλλειψη της FSH και προκαλεί ανάπτυξη θυλακίων. Ενισχυτικό επίσης στοιχείο του βασικού ρόλου της FSH στην παθογένεια του συνδρόμου είναι η διαπίστωση ότι και τοπικά, στο ωοθηλάκιο, η δράση της FSH αναστέλλεται στο σύνδρομο PCOS από την υπερπαραγόμενη πρωτεΐνη που συνδέει τον IGF-I (IGF-BP).

Ο δεύτερος παθογενετικός μηχανισμός που προτάθηκε υποστηρίζει ότι η ανωμαλία ξεκινάει από την ωοθήκη και παρασύρει δευτερευόντως τον υποθάλαμο σε δυσλειτουργία, η οποία με τη σειρά της προκαλεί τις λειτουργικές μορφολογικές και ωοθηκικές αλλαγές. Η βλάβη θεωρείται ότι είναι γενετική και αφορά τη στεροειδογενετική και γενικότερα την ορμονοπαραγωγική ικανότητα του ωοθηλακίου. Επιχειρήματα υπέρ αυτής της άποψης είναι η αυξημένη απάντηση της 17OH προγεστερόνης στη διέγερση με χοριακή γοναδοτροφίνη και διαταραχές του κυτταροχρώματος P450 το οποίο καθορίζει τη δραστηριότητά του ενζύμου 17α-υδροξυλάση και 17-20 λυάση.

Η Τρίτη θεωρία, η επινεφριδιακή, θεωρεί ότι η εμφάνιση του συνδρόμου PCOS αποτελεί παράταση και επέκταση χρονικά της αδρεναρχίας προς την ηλικία της ήβης και μετέπειτα. Κατά την αδρεναρχή περί το 6^ο έτος της ηλικίας παρατηρείται αύξηση

της παραγωγής ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Η αύξηση αφορά την DHEA, τη DHEA-S και τη Δ₄-ανδροστενδιόνη. Η παράταση της υπερνδρογοναιμίας κατά την ήβη προκαλεί τις ωοθηκικές ανωμαλίες του PCOS με δύο μηχανισμούς: α) την ανασταλτική επίδραση που έχουν τα ανδρογόνα στην εξέλιξη του ωοθυλακίου και β) τη διεγερτική επίδραση που ασκούν στην έκκριση της LH. Με το διπλό αυτό μηχανισμό δράσης δημιουργούνται οι παθοφυσιολογικές και μορφολογικές ανωμαλίες του συνδρόμου PCOS. Ενισχυτικό της θεωρίας αυτής είναι το γεγονός ότι υπερανδρογοναιμία εξωωοθηκικής προέλευσης όπως στην περίπτωση της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων ή αρρενοποιητικών όγκων δημιουργεί εικόνα συνδρόμου PCOS.

Τέλος, πιο πρόσφατη υπόθεση θεωρεί ότι η υπερινσουλιναμία που παρατηρείται σε μεγάλο αριθμό ατόμων με σύνδρομο PCOS παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Αυτό ισχύει για άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα στα οποία παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναμία. Ιδιαίτερα επιβαρυντικό στοιχείο αποτελεί η ανδροειδής παχυσαρκία η εντοπιζόμενη στο άνω τμήμα του σώματος. Η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή και βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων με τρεις μηχανισμούς:

- α) Μειώνει την παραγωγή από το ήπαρ της IGF-BP, της πρωτεΐνης που δεσμεύει τον παράγοντα IGF-I, με αποτέλεσμα να παραμένει στο αίμα δράση μεγαλύτερη ποσότητα IGF-I. Ο IGF-I αυξάνει τη δράση της LH στα κύτταρα της θήκης και ευνοεί την υπερπαραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων.
- β) Μειώνει την παραγωγή από το ήπαρ της SHBG της πρωτεΐνης που συνδέει την τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα να αυξάνει το ποσό της ελεύθερης και δραστηκής τεστοστερόνης στο αίμα.
- γ) Μειώνει, τοπικά στο ωοθηλάκιο την έκφραση της IGF-BP και ελευθερώνει περισσότερο IGF-I για να δράσει στο ορμονοπαραγωγικό σύστημα της θήκης. Η δράση αυτή θεωρείται ουσιώδης διότι η σχέση IGF-BP προς IGF-I παίζει σημαντικό ρόλο στην κανονική ανάπτυξη του ωοθυλακίου δεδομένου ότι φυσιολογικά η κανονική στάθμη της IGF-BP δεσμεύει τον IGF-I και τον εμποδίζει να δημιουργήσει συνθήκες τοπικής υπερανδρογοναιμίας με τη δράση που ασκεί στα κύτταρα της θήκης.

Η θεωρία της υπερινσουλιναμίας επεκτείνεται και στο φαινόμενο της ήβης. Κατά την ήβη παρατηρείται φυσιολογική αύξηση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, του IGF-I και της ινσουλίνης η παράταση αυτής της σχετικής και φυσιολογικής

υπερινσουλιναιμίας πέραν της ήβης θεωρείται ότι καταλήγει στη δημιουργία του συνδρόμου PCOS με το μηχανισμό που αναφέρθηκε. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.3.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ PCOS.

Η μεγάλη ποικιλία των κλινικών, ορμονολογικών και μορφολογικών αλλοιώσεων του συνδρόμου PCOS μπορεί να εξηγηθεί εάν δεχτούμε ότι η γενεσιουργός αιτία, όποια κι αν είναι, δρα παρατεταμένα ή μόνιμα και έντονα τότε θα έχουμε την εκδήλωση του συνδρόμου με την πλήρη και κλασσική του μορφή. Εάν όμως ο παθογενετικός μηχανισμός δρα ήπια ή είναι παροδικός δημιουργεί ποικίλου βαθμού και έντασης εκδηλώσεις. Διακρίνουμε συνεπώς δύο μορφές του συνδρόμου:

1) την κλασσική μορφή στην οποία όλα τα χαρακτηριστικά κλινικά και ορμονικά στοιχεία του συνδρόμου υπάρχουν, είναι μόνιμα και συνοδεύονται από την επίσης χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα των ωοθηκών και

2) τις ενδιάμεσες ή ηπιότερες μορφές στις οποίες η συμπτωματολογία δεν είναι πλήρης ή οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αβληχρές και δεν υπάρχουν όλα τα ορμονολογικά χαρακτηριστικά ούτε η υπερηχογραφική εικόνα των ωοθηκών είναι μόνιμη.

Η κλασσική μορφή του συνδρόμου PCOS χαρακτηρίζεται από τα εξής στοιχεία:

α) Κλινικώς από τις ανωμαλίες του κύκλου, την έλλειψη ωορρηξίας και τα σημεία υπερανδρογοναιμίας.

β) Ορμονολογικά από την υπερέκκριση της LH, την υπερβολική απάντηση της στη GnRH, τη φυσιολογική έκκριση της FSH και την αύξηση των ανδρογόνων του αίματος.

γ) Παθολογοανατομικά από τα πολλαπλά μικρά θυλάκια τα οποία έχουν κοκκιώδη στιβάδα μικρού πάχους και υπερπλασία της θήκης είναι διατεταγμένα την περιφέρεια της ωοθήκης η οποία έχει άφθονο στρώμα. Οι παθολογοανατομικές αυτές αλλοιώσεις δίνουν χαρακτηριστική εικόνα στο υπερηχογράφημα των ωοθηκών.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση του συνδρόμου PCOS είναι η αραιομηνόρροια που εγκαθίσταται τις περισσότερες φορές μετά την εμμηναρχή (πρωτοπαθής αραιομηνόρροια) και μπορεί να μεταπέσει παροδικά ή μόνιμα σε δευτεροπαθή αραιομηνόρροια (διάρκεια χωρίς εμμηνορρυσία άνω των 6 μηνών). Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται πρωτοπαθής αμηνόρροια ή λειτουργικές αιμορραγίες.

Συγχρόνως εμφανίζεται και η υπερτρίχωση που η έντασή της ποικίλει. Στις περισσότερες φορές έχει μορφή μέτριας υπερτρίχωσης αλλά μπορεί να είναι σημαντική και σπάνια πολύ έντονη, όπως εκείνη που παρατηρείται στο σύνδρομο της υπερθήκωσης ή των αρρενοποιητικών όγκων. Από τα λοιπά υπερανδρογοναιμικά σημεία η ακμή και η σμηγματόρροια που προκαλεί λιπαρότητα του δέρματος και του τριχωτού της κεφαλής συνήθως συνοδεύουν την υπερτρίχωση.

Η παχυσαρκία δεν θεωρείται κλασσικό κλινικό στοιχείο. Όταν όμως υπάρχει, ιδίως όταν αφορά το άνω τμήμα του κορμού, αποτελεί επιβαρυντικό στοιχείο, διότι συνοδεύεται από αντοχή στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία.

Ορμονικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

Τα ορμονικά χαρακτηριστικά της κλασσικής μορφής του συνδρόμου PCOS είναι η υπερέκκριση της LH και η φυσιολογική και ίσως μειωμένη έκκριση της FSH και η υπερέκκριση των ανδρογόνων. Η αύξηση της έκκρισης της LH, η οποία οφείλεται σε συχνότερα ή μεγαλύτερα εκκριτικά κύματα της ορμόνης και θεωρείται δεδομένη, διότι αποτελεί βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου, αντιπροσωπεύεται στο αίμα με την υψηλή συγκέντρωση της ορμόνης. Οι αιμοληψίες όμως μπορεί να γίνουν στα μεσοδιαστήματα μεταξύ δύο εκκριτικών αιχμών της LH να δώσουν χαμηλές τιμές και ψευδή εικόνα της εκκριτικής ικανότητας της ορμόνης. Για το λόγο αυτό προτιμάται η δοκιμασία της χορήγησης GnRH η οποία δείχνει υπερβολική απάντηση της LH με φυσιολογική διέγερση της FSH που αποκαλύπτει την αυξημένη ευαισθησία του γοναδοτρόφου κυττάρου στην GnRH. Η ασύμμετρη αυτή απάντηση των γοναδοτροφινών στην GnRH είναι χαρακτηριστική του συνδρόμου PCOS.

Η υπερανδρογοναιμία στο σύνδρομο PCOS χαρακτηρίζεται από μικρή ή μεγάλη αύξηση όλων σχεδόν των ανδρογόνων. Αυξημένα συνήθως βρίσκονται η ελεύθερη τεστοστερόνη, η Δ₄-ανδροστενδιόνη και διϋδροτεστοστερόνη και τα Δ₅-ανδρογόνα. Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και DHEA-S. Η ολική τεστοστερόνη είναι και αυτή αυξημένη αλλά λόγω της χαμηλής στάθμης της SHBG και της αυξημένης κάθαρσης οι τιμές στο αίμα δεν αντιπροσωπεύουν επακριβώς την παραγωγή της ορμόνης.

Η προέλευση των ανδρογόνων κοινής προέλευσης όπως η Δ₄-ανδροστενδιόνη, η DHEA και η τεστοστερόνη είναι κυρίως ωοθηκικής αλλά επειδή υπάρχει και επινεφριδική συμμετοχή που σε ορισμένες περιπτώσεις είναι έντονη και έχει δώσει λαβή στη θεωρία περί επινεφριδικής παθογένειας του συνδρόμου, η διακρίβωση της

προέλευσης που έχει σημασία για την θεραπεία γίνεται με διαδοχική αναστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων με χορήγηση δεξαμεθαζόνης και των ωοθηκών με χορήγηση αντισυλληπτικών ή ανάλογου του GnRH και μέτρηση σε κάθε περίπτωση των ανδρογόνων που προέρχονται από τον αδένα που δεν έχει κατασταλεί. Τα αυξημένα ανδρογόνα στην κυκλοφορία ευθύνονται για την υπερτρίχωση και τα λοιπές αρρενοποιητικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.

Η αύξηση των ανδρογόνων έχει σαν συνέπεια και την αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων στην περιφέρεια από μετατροπή των ανδρογόνων. Επειδή οι ποσότητες της Δ₄-ανδροστενδιόνης είναι μεγαλύτερες και η μετατροπή της γίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι η τεστοστερόνη, το οιστρογόνο που παράγεται σε αφθονία στην περιφέρεια είναι η οιστρόνη.

Παθολογοανατομικά ευρήματα του συνδρόμου.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα στο σύνδρομο PCOS χαρακτηρίζονται μακροσκοπικά από την εικόνα των ωοθηκών που είναι συνήθως μεγαλύτερων διαστάσεων και έχουν λεία, λευκή και στιλπνή εμφάνιση.

Στη διατομή των ωοθηκών παρατηρείται πάχυνση του ινώδη χιτώνα, στην οποία οφείλεται και η εμφάνιση των ωοθηκών και η παρουσία πολυάριθμων μικρών ωοθυλακίων κυστικά διευρυμένων που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια.

Η έσω θήκη που περιβάλλει τα κυστικά ωοθυλάκια εμφανίζει υπερπλασία των κυττάρων και αυτό αποτελεί το σταθερότερο και χαρακτηριστικότερο παθολογοανατομικό εύρημα του συνδρόμου. Η υπερπλασία οφείλεται στη διέγερση της LH και συνοδεύεται από υπερέκκριση των ανδρογόνων. Το πάχος της κοκκιώδους στοιβάδας είναι συνήθως μικρό.

Τα ωοθυλάκια δεν εμφανίζουν εξέλιξη και υφίστανται ατρησία ενσωματωμένα στο συνδετικό ιστό του στρώματος το οποίο για το λόγο αυτό είναι άφθονο. Σε σπάνιες περιπτώσεις υπάρχει εξέλιξη του ωοθυλακίου μέχρι την ώριμη μορφή και ωοθυλακορρηξία.

Η διάγνωση συνεπώς της κλασσικής μορφής του PCOS βασίζεται στην κλινική εικόνα που περιγράφηκε, δηλαδή στην αραιομηνόρροια ή τις άλλες ανωμαλίες του κύκλου και την υπερτρίχωση, τα αυξημένα ανδρογόνα του αίματος και την υψηλή LH και φυσιολογική FSH και τη χαρακτηριστική αύξηση της πρώτης στη διέγερση της GnRH ενώ η FSH απαντά φυσιολογικά. Το κλινικοορμονολογικό αυτό σύνολο συνοδεύεται από την τυπική υπερηχογραφική εικόνα των ωοθηκών με τα πολλαπλά μικρά ωοθυλάκια που βρίσκονται στην περιφέρεια των ωοθηκών. Η χαρακτηριστική

αυτή εικόνα των ωοθηκών όταν βρίσκεται σταθερά και μόνιμα σε μία περίοδο αμηνόρροιας ή κατά τη διάρκεια των κύκλων με κανονική διάρκεια χωρίς ένδειξη ανάπτυξης των ωοθυλακίων μπορεί να θέσει τη διάγνωση ακόμα και εάν δεν υπάρχει το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων και των ορμονικών ανωμαλιών.

Η διάγνωση των μη κλασικών μορφών του συνδρόμου PCOS που είναι και οι συχνότερες εμφανίζει δυσκολίες. Οι μορφές αυτές εκδηλώνονται με μεγάλη ποικιλία, ένταση και σταθερότητα των ευρημάτων και είναι εκείνες που δημιουργούν τη σύγχυση και την ασυμφωνία ως προς τον ορισμό και την εξέλιξη του συνδρόμου. Είναι επίσης υπεύθυνες λόγω της ανομοιογένειας των περιπτώσεων για τα αντιφατικά ευρήματα των διαφόρων μελετών που δημοσιεύθηκαν σχετικά με το σύνδρομο PCOS.

Στις μορφές αυτές ανήκουν περιπτώσεις με ήπιες ανωμαλίες του κύκλου ή με σπάνιες ωορρηξίες ή με παρουσία σε κάποια φάση της εξέλιξης του ωοθυλακίου σε ωριμότερο εξελικτικό στάδιο, με ποικίλου βαθμού κλινική και βιοχημική υπερανδρογοναιμία, με άλλοτε άλλη αύξηση της LH στο αίμα και απάντηση της LH στη GnRH και γενικά με διάφορους συνδυασμούς των ανωτέρω. Σταθερό στοιχείο των περιπτώσεων αυτών όπως είναι φυσικό είναι η υπερηχογραφική εικόνα των πολυμικροθυλακικών ωοθηκών, διότι αλλιώς δεν θα ετίθετο η διάγνωση του PCOS. Η εικόνα όμως αυτή δεν διατηρείται πάντοτε διαχρονικά, μπορεί να εμφανίσει εξελικτικά στάδια ωοθυλακίων αλλά και να μεταπέσει στην αρχική τυπική εικόνα.

Η διάγνωση των περιπτώσεων αυτών βασίζεται στην υπερηχογραφική εικόνα των ωοθηκών έστω και εάν αυτή μπορεί να μην είναι τυπική. Εάν όμως επί μεγάλο χρονικό διάστημα εμφανίζει τα τυπικά στοιχεία του συνδρόμου δικαιολογείται να τεθεί η διάγνωσή του με το σκεπτικό ότι υπάρχει το χαρακτηριστικό του στοιχείο, δηλαδή η μη ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Ενισχυτικό της διάγνωσης είναι η υπερβολική απάντηση της LH στη GnRH διότι αποκαλύπτει μεγάλη διέγερση των κυττάρων της θήκης η οποία αργά ή γρήγορα θα προκαλέσει σε ποικίλο βαθμό τις κλινικοεργαστηριακές διαταραχές του συνδρόμου. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.3.4. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ.

Το σύνδρομο PCOS πρέπει να διαχωριστεί από άλλες καταστάσεις υπερανδρογοναιμίας, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν τις ίδιες παθολογοφυσιολογικές ανωμαλίες και τις ίδιες κλινικές εκδηλώσεις με αυτό.

Συγκεκριμένα η διαφορική διάγνωση θα γίνει από την α) συγγενή υπερπλασία όψιμης εμφάνισης, β) την υπερθήκωση και γ) τους αρρενωποιητικούς όγκους των ωοθηκών και των επινεφριδίων.

α) Η χαρακτηριστική ορμονική έκκριση της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων και η πλήρης αναστολή της με δεξαμεθαζόνη τη διαχωρίζει από το σύνδρομο PCOS.

β) Υποψία για την παρουσία υπερθήκωσης θα εγερθεί στην περίπτωση της εμφάνισης όψιμης και έντονης υπερτρίχωσης με μεγάλες τιμές τεστοστερόνης και χωρίς αύξηση της LH ή της απάντησής της στη GnRH. Το υπερηχογράφημα δείχνει διογκωμένες ωοθήκες συμπαγείς σε σύσταση χωρίς ή με ελάχιστα θυλάκια. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτεί βιοψία των ωοθηκών.

γ) Οι αρρενωποιητικοί όγκοι των ωοθηκών και των επινεφριδίων χαρακτηρίζονται από έντονα υπερανδρογονικά κλινικά στοιχεία τα οποία εμφανίζονται απότομα και εξελίσσονται ραγδαίως. Χαρακτηριστικό ορμονικό γνώρισμα των ωοθηκικών αρρενωποιητικών όγκων είναι η μεγάλη έκκριση τεστοστερόνης (>2 ng/ml στο αίμα) και των επινεφριδικών όγκων η υψηλή στάθμη της DHEA και DHEA-S. Το μέγεθος των νεοπλασμάτων αυτών είναι ήδη μεγάλο όταν εμφανιστούν οι κλινικές εκδηλώσεις και αυτό βοηθάει στην εντόπισή τους με το υπερηχογράφημα και τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους. (Μ. Μπατρίνος (1999))

2.3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ PCOS

Η θεραπεία του συνδρόμου PCOS έχει δύο βασικούς στόχους:

1) τη θεραπεία των διαταραχών του κύκλου και των υπερανδρογοναιμικών εκδηλώσεων, η οποία είναι χρόνια, διότι αρχίζει κατά την εποχή της διαπίστωσης του συνδρόμου την περίοδο της ήβης και συνεχίζεται και στην ώριμη ηλικία.

2) τη θεραπεία της ανωορρηξίας η οποία γίνεται μόνο όταν η τεκνοποιία είναι επιθυμητή, δηλαδή σε μία ή περισσότερες φορές στη ζωή μίας γυναίκας.

α) Η θεραπεία των διαταραχών του κύκλου επιβάλλεται λόγω της ανωορρηξίας και της έλλειψης έκκρισης προγεστερόνης η οποία επιτρέπει την ανεμπόδιστη δράση της οιστραδιόλης στο ενδομήτριο. Συγχρόνως υπάρχει το πρόβλημα του υπερανδρογοναιμίας και της υπερτρίχωσης. Η θεραπεία συνεπώς σ' αυτές τις περιπτώσεις γίνεται με τη χορήγηση αντισυλληπτικών, η οποία αναστέλλει την έκκριση των ωοθηκικών ανδρογόνων με προσθήκη αντιανδρογόνων όταν η

υπερτρίχωση είναι έντονη. Στις περιπτώσεις που δεν εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας (ακμή, υπερτρίχωση) μπορεί να χορηγηθούν μόνο προγεστερονοειδή φάρμακα. Παράλληλα συνίσταται η μείωση του σωματικού βάρους, η οποία βοηθάει διττώς, πρώτον διότι βελτιώνει την υπερινσουλιναμία των παχύσαρκων και δεύτερων διότι ελαττώνει τον όγκο του λίπους το οποίο είναι πηγή περιφερικής παραγωγής ανδρογόνων.

β) Η πρόκληση ωορρηξίας στο σύνδρομο PCOS γίνεται με τη χορήγηση της κλομιφαίνης. Το φάρμακο δρα κυρίως στον υποθάλαμο καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς της οιστραδιόλης και δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο ψευδή εντύπωση έλλειψης οιστραδιόλης στα νευροεκκριτικά κύτταρα με αποτέλεσμα τη διέγερση της έκκρισής τους.

Χορηγείται κλομιφαίνη και το αποτέλεσμα ελέγχεται με τον απλό τρόπο της πρωινής θερμοκρασίας και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση της προγεστερόνης όταν σημειωθεί άνοδος της θερμοκρασίας. Τις περισσότερες φορές τα δύο αυτά μέτρα είναι αρκετά για τη διαπίστωση της ωορρηξίας και δεν χρειάζονται οι δαπανηρές κατά σειρά υπερηχογραφικές εξετάσεις, εκτός από μια η οποία θα γίνει 5-7 μέρες μετά το πέρας της θεραπείας προς διαπίστωση της ανάπτυξης ωριμάζοντος ωοθυλακίου και της παρουσίας και άλλων μεγάλων ωοθυλακίων. Στο χρονικό αυτό διάστημα παρατηρούνται συνήθως τα εκκριτικά κύτταρα της LH που προκαλούν την ωορρηξία και είναι η περίοδος που το ζεύγος πρέπει να φροντίσει να έχει επαφές.

Οι παρενέργειες της χορήγησης κλομιφαίνης είναι ελαφρές και παροδικές και δεν έχουν σχέση με τη δόση που χορηγείται. Συνίσταται κυρίως στην εμφάνιση εξάψεων, τάση των μαστών, διάταση της κοιλίας σε μικρό πάντοτε ποσοστό (<5%).

Διόγκωση των ωοθηκών που προκαλεί συμπτώματα είναι σπάνια κατά τη θεραπεία. Παρουσιάζονται συνήθως μία εβδομάδα μετά τη λήψη της θεραπείας την εποχή που παρατηρείται η υπερέκκριση των γοναδοτροφινών και παρέρχονται ταχέως.

Επί αποτυχίας πρόκλησης ωορρηξίας με κλομιφαίνη σε ασθενείς με σύνδρομο PCOS γίνεται θεραπεία με γοναδοτροφίνες. Η θεραπεία αρχίζει με μικρές δόσεις FSH, το αποτέλεσμα ελέγχεται με τη μέτρηση της οιστραδιόλης και τον υπερηχογραφικό έλεγχο και η χορήγηση της χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG) γίνεται όταν η στάθμη της οιστραδιόλης και το μέγεθος του ωοθυλακίου φθάσουν τα προωρρηκτικά επίπεδα. (Μ Μπατρίνος. (1999))

2.3.6. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ PCOS

Εμμηνορροϊκές ανωμαλίες και στειρότητα.

Γυναίκες με υπερανδρογοναιμία μπορεί να έχουν διάφορους βαθμούς ωθητικής δυσλειτουργίας. Οι εμμηνορροϊκές ανωμαλίες είναι το κυριότερο γνώρισμα του συνδρόμου. Η ωθητική δυσλειτουργία μπορεί να έχει εύρος από σποραδικά επεισόδια oligomenόρροιας μέχρι και παρατεταμένη αμηνόρροια. Αν και κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν έμμηνο ρύση κάθε μήνα, το γεγονός να έχει ο ασθενής αιμορραγία λιγότερο από 6 φορές το χρόνο είναι απρόβλεπτο και θεωρείται ανωμαλία.

Η αιμορραγία μπορεί να είναι πολύ βαρύ σύμπτωμα, σαν αποτέλεσμα της συνεχούς διέγερσης οιστρογόνων στο ενδομήτριο και προκαλεί ενδομητριακή υπερπλασία. Άλλες εκδηλώσεις της ωθητικής δυσλειτουργίας περιλαμβάνουν μηνόρροια, πυελικό πόνο και προεμμηνορροϊκό σύνδρομο.

Πολλοί ασθενείς με υπερανδρογοναιμία μπορεί να βιώσουν στειρότητα σαν αποτέλεσμα της αμηνόρροιας. Έχει αποδειχτεί ότι οι γυναίκες με σύνδρομο PCOS βιώνουν μεγαλύτερη επίπτωση σε αυθόρμητη διακοπή της κύησης. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν έχει πλήρως κατανοηθεί αλλά θεωρείται ότι σχετίζεται με την αυξημένη LH. (Scott 1. et al 9th edition)

Παχυσαρκία.

Έχει βρεθεί ότι σχεδόν οι μισοί των ασθενών με PCOS είναι παχύσαρκοι. Τυπικά η παχυσαρκία λαμβάνει χώρα στην κοιλιακή περιοχή με αυξημένη πιθανότητα στην περιοχή της μέσης και των γοφών (WHR: waist hip ratio) σε αντίθεση με το κατώτερο μέρος του σώματος.

Σε μερικούς ασθενείς η ορμητική εκδήλωση της παχυσαρκίας σχετίζεται με την εμφάνιση εμμηνορροϊκής δυσλειτουργίας. Η παχυσαρκία συνδέεται με τις τρεις ακόλουθες μεταβολές που σχετίζονται με τη φυσιολογική ωογένεση.

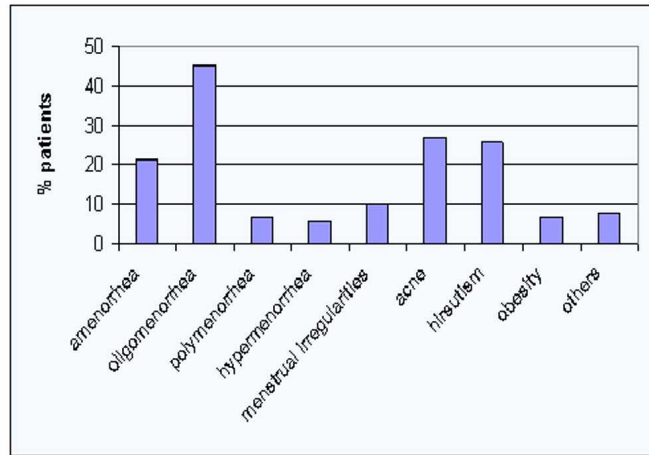
- α) Αυξημένη περιμετρική αλλαγή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.
- β) Μειωμένα επίπεδα της SHBG, με αποτέλεσμα να είναι αυξημένα τα επίπεδα της ελεύθερης οιστραδιόλης και τεστοστερόνης
- γ) Αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης που διεγείρουν την παραγωγή ανδρογόνων.

Η παχυσαρκία επίσης αυξάνει την πιθανότητα των μεταβολικών επιπλοκών. Ασθενείς με σύνδρομο PCOS, που είναι παχύσαρκοι είναι πιο πιθανόν να αναπτύξουν

εξασθενημένη αντοχή στη γλυκόζη, υπέρταση, και όγκους οιστρογόνο-εξαρτώμενους, σε σχέση βέβαια με τις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο PCOS αλλά με χαμηλό ή κανονικό βάρος.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Ίσως το πιο σημαντικό πλεονέκτημα στη μελέτη του συνδρόμου PCOS είναι η ανακάλυψη ότι οι περισσότερες, αν όχι όλες, οι γυναίκες με το σύνδρομο αυτό έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη με επακόλουθη αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Η υπερινσουλιναιμία παίζει ένα παθογενετικό ρόλο στην αιτιολογία του συνδρόμου, διεγείροντας την παραγωγή της ωθηκικής τεστοστερόνης, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του SHBG του πλάσματος (Εικόνα 2.14).



Εικόνα 2.14. Συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με το σύνδρομο PCOS.

Η χρόνια υπερινσουλιναιμία σχετίζεται με την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου-2, εξαιτίας της δυσλειτουργίας των Β-κυττάρων στο πάγκρεας. Φαίνεται ότι η υπερινσουλιναιμία χειροτερεύει με την ηλικία, στις ενήλικες γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο. (Schuiling and Likis (2006))

2.4. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PolyCystic Ovarian Syndrome-PCOS) είναι η πιο συχνή ανωμαλία της λειτουργίας των ωοθηκών και η πιο συχνή ενδοκρινολογική παθήση στις γυναίκες. Η ακριβής συχνότητα του PCOS, παρ' όλο που είναι γενικώς παραδεκτό ότι είναι μεγάλη, δεν μπορεί να υπολογιστεί γιατί δεν έχει ακόμα δοθεί ο ορισμός του συνδρόμου, ούτε έχουν καθοριστεί με ακρίβεια τα όριά του. Η έλλειψη κοινώς αποδεκτού προσδιορισμού του συνδρόμου συντελεί στη σύγχυση που υπάρχει και στα πολλά αντιφατικά αποτελέσματα των μελετών που γίνονται για το σύνδρομο αυτό.

Σήμερα θεωρούμε ότι το PCOS χαρακτηρίζεται από σειρά συμπτωμάτων και ευρημάτων, στα οποία περιλαμβάνονται: η πολυκυστική εμφάνιση των ωοθηκών, η

αραιομηνόρροια, η χρόνια ανωοθυλακιορρηξία (αφού έχουν αποκλεισθεί δευτερογενείς αιτίες, όπως η όψιμη υπερπλασία των επινεφριδίων, η υπερπρολακτιναιμία, το σύνδρομο Cushing και νεοπλασίες που εκκρίνουν ανδρογόνα), οι αυξημένες τιμές της LH, σε συνδυασμό με τις δυσανάλογα χαμηλές τιμές της FSH, η υπερανδρογοναιμία και η υπερινσουλιναιμία. Η παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών υπερηχογραφικά είναι σημαντικό εύρημα, αλλά όχι παθογνωμονικό. Από τα συμπτώματα τα πιο διαδεδομένα είναι η στειρότητα (75%), η υπερτρίχωση(70%), η οποία γίνεται έκδηλη μετά την εφηβεία, η αραιομηνόρροια(60%), η παχυσαρκία(40%), οι δυσλειτουργικές αιμορραγίες(25-30%), η αμηνόρροια, η δυσμηνόρροια(20-25%) και η αρρενοποίηση(5%).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

3.1. ΓΕΝΙΚΑ

Στατιστική είναι ο κλάδος που ασχολείται με τη σχεδίαση πειραμάτων και μεθόδων δειγματοληψιών, τη συλλογή και ανάλυση αριθμητικών δεδομένων (μετρήσεων) και την εξαγωγή συμπερασμάτων για ένα σύνολο, βάσει των πληροφοριών που περιέχονται σε ένα δείγμα από το σύνολο αυτό. Σκοπός του κεφαλαίου αυτού είναι η εισαγωγή στα βασικά εργαλεία της στατιστικής. Μέσα στα πλαίσια αυτά εισάγεται η έννοια του πληθυσμού, του τυχαίου δείγματος και παρουσιάζονται τρόποι για την περιγραφή και σύμπτυξη των αριθμητικών δεδομένων. (Pagano and Gauvreau (2000))

3.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Η Στατιστική είναι η επιστήμη που επιχειρεί να εξαγάγει γνώση χρησιμοποιώντας εμπειρικά δεδομένα. Στη στατιστική, η τυχαιότητα και η απροσδιοριστία ορίζονται στα πλαίσια της θεωρίας πιθανοτήτων. Η πρακτική της στατιστικής περιλαμβάνει την σχεδίαση, συλλογή και ερμηνεία δεδομένων που προκύπτουν από αβέβαιες παρατηρήσεις. Επειδή η στατιστική αποσκοπεί στην εξαγωγή των καλύτερων πληροφοριών από τα διαθέσιμα δεδομένα, κατατάσσεται από μερικούς σαν κλάδος της θεωρίας αποφάσεων. Η Στατιστική επιστήμη χωρίζεται σε δύο τομείς:

α) Την Περιγραφική Στατιστική. Η Περιγραφική Στατιστική έχει ως στόχο την περιγραφή είτε του υπό μελέτη πληθυσμού στόχου είτε του κατάλληλα επιλεγμένου δείγματος. Είναι λοιπόν ένας τρόπος οργάνωσης και περίληψης των παρατηρήσεων. Μας παρέχει μια συνολική εικόνα των γενικών χαρακτηριστικών μιας ομάδας δεδομένων.

β) Την Επαγωγική Στατιστική. Η Επαγωγική Στατιστική έχει ως στόχο την κατάλληλη χρήση του δείγματος, προκειμένου να εξάγουμε συμπεράσματα για τον υπό μελέτη πληθυσμό.

Με τον όρο πληθυσμό σε μία έρευνα, εννοούμε ένα σύνολο από αντικείμενα ή άτομα των οποίων τα χαρακτηριστικά θέλουμε να μελετήσουμε, ενώ με τον όρο δείγμα σε μία έρευνα, εννοούμε ένα σύνολο από αντικείμενα ή άτομα που ανήκουν στον αντίστοιχο πληθυσμό, τα οποία επιλέγουμε με μια μέθοδο δειγματοληψίας.

Μεταβλητές ονομάζουμε τα χαρακτηριστικά του δείγματος τα οποία μας ενδιαφέρουν. Οι μεταβλητές διακρίνονται σε κατηγορικές, ποιοτικές και ποσοτικές, ανάλογα με τις τιμές που μπορούν να πάρουν και ανάλογα με το είδος της μέτρησης που επιδέχονται.

3.3. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ

3.3.1. ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ

Ο πίνακας συχνοτήτων απλής εισόδου δημιουργείται όταν λαμβάνουμε τις τιμές της κατηγορικής μεταβλητής που μας ενδιαφέρει από το δείγμα, και εισάγουμε τις διακριτές τιμές της μεταβλητής αυτής. Στη συνέχεια καταγράφουμε τη συχνότητα εμφάνισης κάθε μίας διακριτής τιμής. Οι τιμές της μεταβλητής X οι οποίες αναφέρονται στις n επιμέρους μονάδες του δείγματος που μελετάται ομαδοποιούνται και τα δεδομένα παρουσιάζονται υπό μορφή συνεχούς ή ασυνεχούς κατανομής συχνότητας.

Ο πίνακας συχνοτήτων διπλής εισόδου δημιουργείται όταν οι τιμές των μεταβλητών X και Y , οι οποίες αναφέρονται στις n επιμέρους μονάδες του δείγματος που μελετάται ομαδοποιούνται και τα δεδομένα παρουσιάζονται υπό μορφή συνεχούς ή ασυνεχούς κατανομής συχνότητας. (Pagano and Gauvreau (2000))

3.3.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Τα Στατιστικά Περιγραφικά Μέτρα είναι κατάλληλοι δείκτες οι οποίοι συνοψίζουν τις πληροφορίες που εμπεριέχονται στα δεδομένα μας. Το χαρακτηριστικό μιας ομάδας δεδομένων που διερευνάται συνήθως είναι το κέντρο της ή το σημείο γύρω από το οποίο οι παρατηρήσεις τείνουν να συνωστίζονται. Τα μέτρα αυτά ονομάζονται θέσεως ή κεντρικής τάσης της κατανομής (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή). Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι η μεταβλητότητα των

δεδομένων. Τα κυριότερα μέτρα μεταβλητότητας ή διασποράς της κατανομής είναι το εύρος, το ενδοτεταρτομοριακό εύρος, η διασπορά, η τυπική απόκλιση και ο συντελεστής μεταβλητότητας. Τέλος υπάρχουν και τα μέτρα μορφής της κατανομής τα οποία είναι η ασυμμετρία και η κύρτωση.

3.3.3. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

Ένας άλλος τρόπος να συνοψίσουμε και να παρουσιάσουμε τα δεδομένα μας είναι με τη χρήση γραφημάτων (graphs) ή γραφικών παραστάσεων αριθμητικών δεδομένων.

Τα ραβδόγραμματα χρησιμοποιούνται συχνά για την παρουσίαση μίας κατανομής συχνοτήτων για δεδομένα της ονομαστικής ή της διατεταγμένης κλίμακας. Σε ένα ραβδόγραμμα (bar chart), οι διάφορες κατηγορίες στις οποίες πέφτουν οι παρατηρήσεις παρουσιάζονται στον οριζόντιο άξονα. Μια κάθετη στήλη (ράβδος) πάνω από κάθε κατηγορία σχεδιάζεται ούτως ώστε το ύψος της να αντιπροσωπεύει είτε τη συχνότητα ή τη σχετική συχνότητα των παρατηρήσεων μέσα σε αυτή την τάξη.

Το ιστόγραμμα είναι ίσως ο τύπος του γραφήματος που χρησιμοποιείται πιο συχνά από όλους τους τύπους. Ενώ το ραβδόγραμμα είναι μια γραφική παράσταση μιας κατανομής συχνοτήτων για δεδομένα είτε της ονομαστικής ή της διατεταγμένης κλίμακας, το ιστόγραμμα (histogram) παρουσιάζει μία κατανομή συχνοτήτων για διακριτά ή συνεχή δεδομένα.

Το πολύγωνο συχνοτήτων, ένα άλλο γράφημα που επίσης χρησιμοποιείται πολύ συχνά, μοιάζει με το ιστόγραμμα σε πολλά σημεία. Το πολύγωνο συχνοτήτων (frequency polygon) κατασκευάζεται τοποθετώντας ένα σημείο στο κέντρο κάθε διαστήματος ώστε το ύψος του κάθε σημείου να ισούται με τη συχνότητα ή τη σχετική συχνότητα αυτού του διαστήματος. Σημεία τοποθετούνται επίσης στον οριζόντιο άξονα στο μέσον του αμέσως προηγούμενου και αμέσως επόμενου διαστήματος εκείνων των διαστημάτων που περιέχουν παρατηρήσεις. Όλα αυτά τα σημεία ενώνονται κατόπιν με ευθείες γραμμές.

Τα διαγράμματα πλαισίου (box plots) μοιάζουν με τα διαγράμματα σημείων μιας-κατεύθυνσης στο ότι χρησιμοποιούν μόνο ένα άξονα. Αντί να παρουσιάζεται κάθε μία παρατήρηση ξεχωριστά, παρουσιάζεται μια περίληψη των δεδομένων. Το κεντρικό πλαίσιο εκτείνεται από το 25^ο εκατοστιαίο σημείο έως το 75^ο εκατοστιαίο

σημείο. Τα προαναφερθέντα σημεία καλούνται τεταρτημόρια (quartiles) των δεδομένων. Η γραμμή που βρίσκεται μεταξύ των τεταρτημορίων αντιστοιχεί στο 50οστό εκατοστιαίο σημείο. Οι μισές παρατηρήσεις έχουν τιμή μικρότερη από αυτή που αντιστοιχεί στην τιμή αυτού του στοιχείου ενώ οι άλλες μισές έχουν τιμή μεγαλύτερη από ή ίση με αυτήν την τιμή.

Το διάγραμμα σημείων δύο-κατευθύνσεων ή στικτόγραμμα δύο-κατευθύνσεων (two-way scatter plot) χρησιμοποιείται για να παρουσιάσει τη σχέση μεταξύ δύο διαφορετικών συνεχών μετρήσεων. Κάθε σημείο στο διάγραμμα αντιπροσωπεύει ένα ζευγάρι τιμών. Η κλίμακα της μίας ποσότητας εμφανίζεται στον οριζόντιο άξονα και η κλίμακα της άλλης στον κατακόρυφο άξονα. (Pagano and Gauvreau (2000))

3.4. ΕΛΕΓΧΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ:

3.4.1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Οι παράμετροι ενός πληθυσμού είναι γενικά άγνωστοι, αφού οι περισσότεροι πληθυσμοί περιέχουν άπειρο ή τουλάχιστον πολύ μεγάλο αριθμό τιμών. Η προσέγγιση της τιμής μιας άγνωστης παραμέτρου θ είναι δυνατή με βάση τις πληροφορίες που παρέχει ένα τυχαίο δείγμα που έχει ληφθεί από κάποιο πληθυσμό. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κατάλληλες δειγματικές συναρτήσεις που οι τιμές τους προσεγγίζουν ικανοποιητικά την αληθινή τιμή της παραμέτρου θ του πληθυσμού. Μια τέτοια συνάρτηση καλείται εκτιμήτρια ή εκτιμητής και συμβολίζεται με $\hat{\theta}$. Η τιμή που παίρνει η εκτιμήτρια $\hat{\theta}$ για ένα συγκεκριμένο δείγμα καλείται εκτίμηση της παραμέτρου θ .

Στην περίπτωση αυτή, που από τις πληροφορίες του τυχαίου δείγματος, υπολογίζεται ένας μόνο αριθμός ο οποίος αποτελεί την εκτίμηση της παραμέτρου θ , λέμε ότι έχουμε σημειακή εκτίμηση. Επειδή όμως η εκτίμηση $\hat{\theta}$ που προκύπτει μπορεί να απέχει από την αληθινή τιμή της παραμέτρου θ του πληθυσμού, χρησιμοποιείται και η εκτίμηση διαστήματος. Κατά την προσέγγιση αυτή δύο σημεία προσδιορίζουν ένα διάστημα στην ευθεία των πραγματικών αριθμών, για το οποίο θεωρούμε ότι με δοσμένη πιθανότητα περιέχεται η τιμή της άγνωστη παραμέτρου θ του πληθυσμού. Το διάστημα αυτό καλείται διάστημα εμπιστοσύνης.

Για την προσέγγιση της τιμής της άγνωστης παραμέτρου θ χρησιμοποιούνται οι στατιστικοί έλεγχοι υποθέσεων. Στατιστικός έλεγχος ονομάζεται κάθε έλεγχος

σχετικός με τον πληθυσμό και ο οποίος γίνεται με τη βοήθεια κάποιου δείγματος. Οι έλεγχοι υποθέσεων αναπτύσσονται ευρέως στην επόμενη παραγραφο. (Γ. Δονάτος και Β. Χόμπας (1988))

3.4.2. ΈΛΕΓΧΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ

Οι Έλεγχοι Υποθέσεων χωρίζονται σε παραμετρικούς και μη παραμετρικούς ελέγχους. Οι παραμετρικοί έλεγχοι, χρησιμοποιούνται όταν η μεταβλητή X που μελετάμε ακολουθεί την κανονική κατανομή. Ενώ όταν δε μπορούμε να αποδείξουμε την κανονικότητα της μεταβλητής που εξετάζουμε, χρησιμοποιούμε τους μη παραμετρικούς ελέγχους.

Κατά την εκτέλεση ενός στατιστικού ελέγχου ορίζονται δύο υποθέσεις η μηδενική H_0 και η εναλλακτική H_1 . Ένας έλεγχος στηρίζεται σε μία στατιστική συνάρτηση που υπολογίζεται από το δείγμα (έλεγχο-συνάρτηση), η οποία είναι τυχαία μεταβλητή και ακολουθεί κάποια κατανομή υπό την H_0 . Στον έλεγχο υπόθεσης απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση με ένα προαποφασισμένο από τον ερευνητή επίπεδο σημαντικότητας α (Πιθανότητα λανθασμένης απόρριψης της H_0). Σε κάθε έλεγχο υπόθεσης, η κατανομή την οποία ακολουθεί η έλεγχο-συνάρτηση, χωρίζεται σε δύο περιοχές. Την περιοχή αποδοχής της και την περιοχή απόρριψης της.

Η απορριπτική περιοχή ορίζεται με τη βοήθεια της κατανομής μιας στατιστικής συνάρτησης που απλά θα ονομάζουμε στατιστικό και μιας κρίσιμης τιμής. Το στατιστικό είναι ένας αριθμός που υπολογίζεται από το δείγμα σύμφωνα με μια συνάρτηση, είναι τυχαία μεταβλητή και ακολουθεί κάποια κατανομή. Η κρίσιμη τιμή, είναι μια τιμή που βρίσκεται από τους στατιστικούς πίνακες και αφορά συνήθως στάθμη σημαντικότητας 0.05 (5%) και 0.01 (1%).

Επίσης, ονομάζουμε παρατηρούμενη σημαντικότητα (significance) ή πιθανότητα ενός test, την πιθανότητα η τυχαία μεταβλητή που ορίζεται από το στατιστικό του test, να είναι μεγαλύτερη της τιμής του στατιστικού που υπολογίζεται από το συγκεκριμένο δείγμα, με την προϋπόθεση ότι ισχύει η H_0 .

Τιμή p (p -value) ενός στατιστικού ελέγχου είναι η μικρότερη τιμή του α για την οποία απορρίπτεται η αρχική υπόθεση H_0 βάση των παρατηρούμενων δεδομένων. Η ελάχιστη τιμή του α βρίσκεται από τη σχέση: $p\text{-value } P(x) = P(T(X)) \geq T(X_0) | H_0$,

όπου $T(X_0)$ είναι η τιμή που καθορίζει την κρίσιμη περιοχή του τεστ και $T(X)$ το κατάλληλο στατιστικό για τον έλεγχο. (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.3. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΕΝΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Έστω ένα τυχαίο δείγμα από ένα πληθυσμό με μέση τιμή μ και διακύμανση σ^2 . Έστω η μέση τιμή του δείγματος \bar{X} και η διακύμανση του S^2 . Θέλουμε να εκτιμήσουμε το μ και να ελέγξουμε υποθέσεις για το μ .

Διακρίνουμε τρεις περιπτώσεις:

α) Ο πληθυσμός από όπου λαμβάνεται το δείγμα να είναι κανονικός και η διακύμανση σ^2 να είναι γνωστή. Στην περίπτωση αυτή αποδεικνύεται ότι ο καλύτερος εκτιμητής του μ είναι ο:

$$\hat{\mu} = \bar{X}$$

με τυπικό σφάλμα:

$$\hat{\sigma}_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Το καλύτερο (ελάχιστου μήκους) διάστημα εμπιστοσύνης για το μ είναι

$$\left(\bar{X} - \frac{\sigma}{\sqrt{n}} z_{\alpha/2}, \bar{X} + \frac{\sigma}{\sqrt{n}} z_{\alpha/2} \right)$$

Για να ελέγξουμε υποθέσεις της μορφής:

$$H_0 : \mu \leq \mu_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu > \mu_0$$

$$H_0 : \mu \geq \mu_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu < \mu_0$$

$$H_0 : \mu = \mu_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu \neq \mu_0$$

Με επίπεδο σημαντικότητας α , χρησιμοποιούμε το στατιστικό

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma/\sqrt{n}} \sim N(0,1) \text{ όταν } \mu = \mu_0$$

με τις αντίστοιχες περιοχές απορρίπτοντας τις H_0 :

$$C = [Z_{\alpha}, +\infty), \text{ δηλαδή } Z \geq Z_{\alpha}$$

$$C = (-\infty, -Z_{\alpha}], \text{ δηλαδή } Z \leq -Z_{\alpha}$$

$$C = (-\infty, -Z_{\alpha/2}] \cup [Z_{\alpha/2}, +\infty), \text{ δηλαδή } |Z| \geq Z_{\alpha/2}$$

Τα δύο πρώτα αφορούν μονόπλευρη κατεύθυνση οπότε στο γράφημα των πιθανοτήτων της τυποποιημένης καμπύλης της κανονικής κατανομής, η σημαντικότητα της πιθανότητας καταλαμβάνει συγκεκριμένο χώρο στο δεξιό και αριστερό άκρο της καμπύλης αντίστοιχα. Ενώ το τρίτο αφορά δίπλευρη κατεύθυνση, οπότε στο γράφημα των πιθανοτήτων της τυποποιημένης καμπύλης της κανονικής κατανομής η σημαντικότητα της πιθανότητας καταλαμβάνει χώρο στο αριστερό και δεξιό άκρο της καμπύλης έκτασης ίσης με $\alpha/2$. Το τεστ αυτό λέγεται z -test από το συμβολισμό της κατανομής του στατιστικού στο οποίο στηρίζεται.

β) Ο πληθυσμός να είναι κανονικός αλλά η διακύμανση του να είναι άγνωστη.

Στην περίπτωση αυτή ο καλύτερος εκτιμητής του μ είναι ο:

$$\hat{\mu} = \bar{X}$$

με τυπικό σφάλμα:

$$\hat{\sigma}_{\bar{X}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Το καλύτερο (ελάχιστου μήκους) διάστημα εμπιστοσύνης για το μ είναι:

$$\left(\bar{X} - \frac{S}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2}, \bar{X} + \frac{S}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2} \right)$$

Για να ελέγξουμε υποθέσεις της μορφής

$$H_0 : \mu \leq \mu_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu > \mu_0$$

$$H_0 : \mu \geq \mu_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu < \mu_0$$

$$H_0 : \mu = \mu_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu \neq \mu_0$$

Με επίπεδο σημαντικότητας α , χρησιμοποιούμε το στατιστικό

$$t = \frac{\bar{X} - \mu_0}{S/\sqrt{n}} \sim t_{n-1} \text{ όταν } \mu = \mu_0$$

με τις αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές:

$$C = [t_{n-1, \alpha}, +\infty) \text{ δηλαδή } t \geq t_{n-1, \alpha}$$

$$C = (-\infty, t_{n-1, \alpha}] \text{, δηλαδή } t \leq t_{n-1, \alpha}$$

$$C = (-\infty, -t_{n-1, \alpha/2}] \cup [-t_{n-1, \alpha/2}, +\infty) \text{ δηλαδή } |t| \geq t_{n-1, \alpha/2}$$

Το τεστ αυτό λέγεται t test από την κατανομή του στατιστικού στο οποίο στηρίζεται. Αποδεικνύεται ότι είναι το καλύτερο στην περίπτωσή του. Η διαφορά με

το z είναι ότι στηρίζομαστε στο μοντέλο t και όχι στο z . Το t test είναι συνηθέστερο γιατί στην πράξη συνήθως η διακύμανση είναι άγνωστη.

γ) Το μοντέλο του πληθυσμού να είναι άγνωστο αλλά το δείγμα να είναι μεγάλο. Τότε μπορούμε να ελέγξουμε στατιστικές υποθέσεις με το z test, με βάση το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα. Ξέρουμε ότι η στατιστική συνάρτηση

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu}{\sigma / \sqrt{n}}$$

ακολουθεί την τυπική κανονική κατανομή. Αν το σ είναι άγνωστο τότε παίρνουμε το στατιστικό

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{S / \sqrt{n}}$$

Εκτιμώντας το σ με το S και φυσικά πάλι το Z έχει κατανομή την t_{n-1} και όχι την $N(0,1)$. Φυσικά όταν το δείγμα είναι μεγάλο τότε η t προσεγγίζεται από την $N(0,1)$ και δεν υπάρχει ουσιαστικό πρόβλημα ($t_{\infty} \equiv N(0,1)$).

Όσον αφορά τα διαστήματα εμπιστοσύνης στην περίπτωση αυτή έχουμε τα προσεγγιστικά διαστήματα εμπιστοσύνης, τα οποία δίνονται από τις σχέσεις:

$$\frac{\bar{X} \pm \sigma}{\sqrt{n}} z_{\alpha/2}, \text{ όταν το } \sigma^2 \text{ γνωστό}$$

$$\frac{\bar{X} \pm S}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2}, \text{ όταν το } \sigma^2 \text{ άγνωστο}$$

(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.4. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΓΙΑ ΔΥΟ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ

Θα αναλύσουμε δεδομένα που αποτελούνται από δύο ανεξάρτητα τυχαία δείγματα, δείγμα 1 από τον πληθυσμό 1 και δείγμα 2 από τον πληθυσμό 2. Οι πληροφορίες που περιέχονται στα δεδομένα αυτά συνοψίζονται περιληπτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 3.1).

Πίνακας 3.1 Πληροφορίες που περιέχονται στα δεδομένα

Δείγμα	Μέγεθος	Βαθμός Ελευθερίας	Μέση τιμή	Άθροισμα τετραγώνων (SS)
1	n	$n-1$	\bar{X}	$\sum (x_i - \bar{X})^2 = (n-1)S_1^2$
2	m	$m-1$	\bar{Y}	$\sum (y_i - \bar{Y})^2 = (m-1)S_2^2$

Σύνολο		$n + m - 2$		Συνολικό SS
--------	--	-------------	--	-------------

Οι τύποι για το άθροισμα τετραγώνων και τις διακυμάνσεις:

$$S_1^2 = \frac{1}{n-1} \sum (X_i - \bar{X})^2 = \frac{1}{n-1} \left\{ \sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n} \right\}$$

$$S_2^2 = \frac{1}{m-1} \sum (Y_i - \bar{Y})^2 = \frac{1}{m-1} \left\{ \sum Y_i^2 - \frac{(\sum Y_i)^2}{m} \right\}$$

Ο καλύτερος εκτιμητής της διαφοράς $\mu = \mu_1 - \mu_2$ είναι ο $\hat{\mu}$, όπου

$$\hat{\mu} = \hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2 = \bar{X} - \bar{Y}$$

επειδή τα τυχαία δείγματα είναι ανεξάρτητα οι στατιστικές συναρτήσεις \bar{X} και \bar{Y} είναι ανεξάρτητες και έτσι η διακύμανση του $\bar{X} - \bar{Y}$ είναι

$$Var(\bar{X} - \bar{Y}) = Var\bar{X} - Var\bar{Y} = \frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{m}$$

Από τη σχέση αυτή βρίσκουμε ότι το τυπικό σφάλμα του εκτιμητή $\bar{X} - \bar{Y}$ της διαφοράς $\mu_1 - \mu_2$ είναι

$$\sigma_{\bar{X}-\bar{Y}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{m}}$$

Άρα το εκτιμώμενο τυπικό σφάλμα του $\bar{X} - \bar{Y}$ είναι

$$\sigma_{\bar{X}-\bar{Y}} = \sqrt{\frac{S_1^2}{n} + \frac{S_2^2}{m}}$$

Διακρίνουμε τρεις περιπτώσεις:

- i) Οι πληθυσμοί 1 και 2 να είναι κανονικοί με διακυμάνσεις σ_1^2 και σ_2^2 γνωστές. Στην περίπτωση αυτή το καλύτερο $100(1-\alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά $\mu_1 - \mu_2$ είναι

$$\bar{X} - \bar{Y} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{m}}, \bar{X} - \bar{Y} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{m}}$$

Για να ελέγξουμε τις υποθέσεις τις μορφής

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \leq \delta_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu_1 - \mu_2 > \delta_0$$

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \geq \delta_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu_1 - \mu_2 < \delta_0$$

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = \delta_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq \delta_0$$

με επίπεδο σημαντικότητας α χρησιμοποιούμε το στατιστικό

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y} - \delta_0}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{m}}} \sim N(0,1)$$

με τις αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές:

$$Z \geq z_\alpha$$

$$Z \leq -z_\alpha$$

$$|Z| = z_{\alpha/2}$$

ii) Οι πληθυσμοί να είναι κανονικοί αλλά οι διακυμάνσεις να είναι άγνωστες και ίσες ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma_3^2$)

Ο καλύτερος εκτιμητής της κοινής διακύμανσης της σ^2 είναι ο:

$$S^2 = \frac{(n-1)S_1^2 + (m-1)S_2^2}{n+m-2}$$

ο οποίος έχει $n+m-2$ βαθμούς ελευθερίας και λέγεται αθροιστικός εκτιμητής της διακύμανσης σ^2 . Έτσι το εκτιμώμενο τυπικό σφάλμα του εκτιμητή $\bar{X} - \bar{Y}$ της διαφοράς είναι:

$$\hat{\sigma}_{\bar{X} - \bar{Y}} = S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}$$

Τα εκτιμώμενα τυπικά σφάλματα των εκτιμητών είναι:

$$\hat{\sigma}_{\bar{X}} = \frac{S}{\sqrt{n}} \text{ και } \hat{\sigma}_{\bar{Y}} = \frac{S}{\sqrt{m}}$$

Βάσει των προηγούμενων το στατιστικό

$$\frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_1 - \mu_2)}{S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}$$

έχει κατανομή t_{n+m-2} για κάθε μ_1, μ_2 και σ^2 .

Έτσι το καλύτερο $100(1-\alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά $\mu_1 - \mu_2$ δίνεται από τη σχέση:

$$\left(\bar{X} - \bar{Y} - S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}} t_{n+m-2, \alpha/2} \right), \left(\bar{X} - \bar{Y} + S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}} t_{n+m-2, \alpha/2} \right)$$

Για να ελέγξουμε τις παρακάτω υποθέσεις για τη διαφορά $\mu_1 - \mu_2$ χρησιμοποιούμε τη στατιστική συνάρτηση:

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{Y} - \delta_0}{S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}} \sim t_{n+m-2},$$

όταν ισχύει η H_0 με τις αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές:

$$t \geq t_{n+m-2, \alpha}$$

$$t \leq t_{n+m-2, \alpha}$$

$$|t| = t_{n+m-2, \alpha/2}$$

iii) Οι πληθυσμοί να μην είναι κανονικοί αλλά τα δείγματα μεγάλα.

Τότε μπορούμε να ελέγξουμε στατιστικές υποθέσεις με το z test, προσεγγίζοντας την κατανομή του στατιστικού με βάση το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα.

Η συνάρτηση $Z = \frac{\bar{X} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}}$

έχει προσεγγιστικά τυπική κατανομή και συνεπώς ο έλεγχος θα είναι προσεγγιστικός.

Αν οι διακυμάνσεις είναι άγνωστες τότε παίρνουμε το στατιστικό

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_1 - \mu_2)}{S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}$$

Εκτιμώντας το σ με το S και φυσικά πάλι το Z έχει την κατανομή $\sim N(0,1)$ και όχι την t_{n+m-2} . Φυσικά όταν το δείγμα είναι μεγάλο τότε η t προσεγγίζεται από την $N(0,1)$ και δεν υπάρχει ουσιαστικό πρόβλημα ($t_{\infty} \equiv N(0,1)$).

Όσον αφορά τα διαστήματα εμπιστοσύνης στην περίπτωση αυτή έχουμε τα προσεγγιστικά διαστήματα εμπιστοσύνης, τα οποία δίνονται από τις σχέσεις:

$$\left[\bar{X} - \bar{Y} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{m}} \right], \text{ όταν } \sigma_1^2 \text{ και } \sigma_2^2 \text{ γνωστές}$$

$$\left[\frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_1 - \mu_2)}{S_1 \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}} t_{n+m-2}, \frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_1 - \mu_2)}{S_2 \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}} t_{n+m-2} \right]$$

όταν σ_1^2 και σ_2^2 άγνωστες και τις εκτιμάμε με S_1^2 και S_2^2 αντίστοιχα. (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.5. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΔΥΟ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Τα δεδομένα των συγκρίσεων κατά ζεύγη εμφανίζονται συνήθως σε πειράματα των οποίων ο σκοπός είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας. Ζεύγη πειραματικών μονάδων, σχηματίζονται βάση διαφόρων παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν τις μετρήσεις. Σε ένα μέλος κάθε ζεύγους εφαρμόζεται η θεραπεία ενώ το άλλο μέλος χρησιμεύει για έλεγχο (control). Μετά λαμβάνονται οι μετρήσεις.

Συγκρίσεις κατά ζεύγη εφαρμόζονται και όταν η θεραπεία εφαρμόζεται σε κάθε ένα από n άτομα ή πειραματικές μονάδες και λαμβάνονται δύο μετρήσεις, μια πριν από τη θεραπεία και μια μετά τη θεραπεία. Το μέλος του ζεύγους στο οποίο εφαρμόζεται η θεραπεία εκλέγεται στην τύχη. Σχέδια πειραμάτων με τα παραπάνω χαρακτηριστικά λέγονται και σχέδια τυχαιοποιημένων block (με δυο πειραματικές μονάδες σε κάθε block). Η παράμετρος που μας ενδιαφέρει εδώ είναι η $\delta = \mu_1 - \mu_2$, όπου μ_1 η τιμή της θεραπείας και μ_2 η μέση φυσιολογική τιμή (του control) ή μ_1 η μέση τιμή πριν τη θεραπεία και μ_2 η μέση τιμή μετά τη θεραπεία.

Το δείγμα εδώ είναι οι διαφορές $D_i = X_i - Y_i, i = 1, \dots, n$, όπου X_1, \dots, X_n οι μετρήσεις της θεραπείας ή οι μετρήσεις πριν τη θεραπεία και Y_1, \dots, Y_n οι μετρήσεις control ή οι μετρήσεις μετά τη θεραπεία.

Η διαφορά $\delta = \mu_1 - \mu_2$ εκτιμάται αμερόληπτα με $\bar{D} = \bar{X} - \bar{Y}$. Το εκτιμώμενο τυπικό σφάλμα του \bar{D} είναι

$$\hat{\sigma}_{\bar{D}} = S_D / \sqrt{n}$$

$$\text{Όπου } S_D^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (D_i - \bar{D})^2$$

Αν υποθέσουμε ότι οι διαφορές D_1, \dots, D_n αποτελούν ένα τυχαίο δείγμα από ένα κανονικό πληθυσμό, τότε ένα $100(1-\alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά δ είναι το

$$\left[\bar{D} - \frac{S_D}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2}, \bar{D} + \frac{S_D}{\sqrt{n}} t_{n-1, \alpha/2} \right]$$

Υποθέσεις τις μορφής

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \leq \delta_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu_1 - \mu_2 > \delta_0$$

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \geq \delta_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu_1 - \mu_2 < \delta_0$$

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = \delta_0 \text{ έναντι } H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq \delta_0$$

Ελέγχονται με το στατιστικό

$$t = \frac{\bar{D} - \delta_0}{S_D / \sqrt{n}} \sim t_{n-1} \text{ όταν ισχύει η } H_0$$

με τις αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές:

$$C = [t_{n-1, \alpha}, +\infty), \text{ δηλαδή } C \geq t_{n-1, \alpha}$$

$$C = (-\infty, t_{n-1, \alpha}], \text{ δηλαδή } C \leq t_{n-1, \alpha}$$

$$C = (-\infty, -t_{n-1, \alpha/2}] \cup [t_{n-1, \alpha/2}, +\infty), \text{ δηλαδή } |t| \geq t_{n-1, \alpha/2}$$

Η αποτελεσματικότητα και η ακρίβεια της εκτίμησης στα πειράματα αυτά είναι αντιστρόφως ανάλογες προς τον αθροιστικό εκτιμητή S^2 της κοινής διακύμανσης σ^2 . Όσο μικρότερο το S^2 τόσο μεγαλύτερη η ακρίβεια. Για να αυξήσουμε την ακρίβεια ενός πειράματος με ένα συγκεκριμένο ποσό πειραματικού υλικού, πρέπει να αλλάξουμε το σχέδιο του πειράματος για να ελαττώσουμε την ανεξήγητη μεταβλητότητα των δεδομένων καθώς αυτή μετριέται με το S^2 .

Επειδή το S^2 προκύπτει από τη μεταβλητότητα μεταξύ πειραματικών μονάδων που δέχονται την ίδια θεραπεία, είτε πρέπει να ελαττώσουμε τη μεταβλητότητα αυτή χρησιμοποιώντας περισσότερο ομογενές υλικό είτε πρέπει να απαλείψουμε μερική από τη μεταβλητότητα αυτή χρησιμοποιώντας εκ των προτέρων πληροφορίες για τις μετρήσεις (αποκρίσεις) που θα προκύψουν από τις πειραματικές μονάδες. Οι ιδέες αυτές υλοποιούνται με τα σχέδια τυχαιοποιημένων block (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004)).

3.4.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ

Ο έλεγχος της μεταβλητότητας των μετρήσεων ενός ή δυο πληθυσμών αντιστοιχεί στον έλεγχο των διακυμάνσεων.

i) Μία διακύμανση:

Έστω X_1, \dots, X_n ένα τυχαίο δείγμα από κάποιο τυχαίο δείγμα από κάποιον πληθυσμό με μέση τιμή μ και διακύμανση σ^2 . Ο καλύτερος αμερόληπτος εκτιμητής του σ^2 είναι η δειγματική διακύμανση, δηλαδή:

$$\hat{\sigma}^2 = S^2 = \frac{1}{n-1} \sum (X_i - \bar{X})^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n} \right]$$

Επίσης ένας εκτιμητής του σ^2 είναι το S^2 . Έστω τώρα ότι ο πληθυσμός είναι κανονικός. Το καλύτερο σε μήκος $100(1-\alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης για το σ^2 είναι το:

$$\left(\frac{(n-1)S^2}{\chi^2_{\alpha/2, n-1}}, \frac{(n-1)S^2}{\chi^2_{1-\alpha/2, n-1}} \right), \text{ όπου τα σημεία } \chi^2_{\alpha/2, n-1} \text{ και } \chi^2_{1-\alpha/2, n-1} \text{ βρίσκονται από}$$

τους πίνακες της χ^2 κατανομής και ορίζονται από τη σχέση $P(\chi^2 \geq \chi^2_{\alpha, n-1}) = \alpha$

Ένα διάστημα για την τυπική απόκλιση σ είναι το:

$$\left(\sqrt{\frac{(n-1)S^2}{\chi^2_{\alpha/2, n-1}}}, \sqrt{\frac{(n-1)S^2}{\chi^2_{1-\alpha/2, n-1}}} \right)$$

Τα διαστήματα αυτά απορρέουν από το γεγονός ότι η ποσότητα $\frac{(n-1)S^2}{\sigma^2}$ για κάθε μ και σ^2 έχει την χ^2_{n-1} (κατανομή χ^2 με $n-1$ βαθμούς ελευθερίας)

Για να ελέγξουμε υποθέσεις της μορφής

$$H_0: \sigma^2 \leq \sigma_0^2 \text{ έναντι } H_1: \sigma^2 > \sigma_0^2$$

$$H_0: \sigma^2 \leq \sigma_0^2 \text{ έναντι } H_1: \sigma^2 < \sigma_0^2$$

$$H_0: \sigma^2 = \sigma_0^2 \text{ έναντι } H_1: \sigma^2 \neq \sigma_0^2$$

με επίπεδο σημαντικότητας α , χρησιμοποιούμε το στατιστικό

$$\chi^2 = \frac{(n-1)S^2}{\sigma_0^2} \sim \chi^2_{n-1}, \sigma^2 = \sigma_0^2$$

με τις αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές :

$$C = [\chi^2_{\alpha, n-1}, +\infty), \text{ δηλαδή } \chi^2 \geq \chi^2_{\alpha, n-1}$$

$$C = (0, \chi^2_{1-\alpha, n-1}], \text{ δηλαδή } \chi^2 \leq \chi^2_{1-\alpha, n-1}$$

$$C = [0, \chi^2_{1-\alpha/2, n-1}) \cup (\chi^2_{\alpha/2, n-1}, \infty), \text{ δηλαδή } \chi^2 \geq \chi^2_{\alpha/2, n-1} \text{ ή } \chi^2 \leq \chi^2_{1-\alpha/2, n-1}$$

ii) Σύγκριση δύο διακυμάνσεων

Έστω δύο ανεξάρτητα τυχαία δείγματα μεγέθους n και m αντίστοιχα από δύο κανονικούς πληθυσμούς με μέσες τιμές μ_1, μ_2 και διακυμάνσεις σ_1 και σ_2 . Έστω \bar{X}, S^2_1 και \bar{Y}, S^2_2 οι μέσες τιμές και διακυμάνσεις των δύο δειγμάτων. Ενδιαφερόμαστε να συγκρίνουμε τις δύο διακυμάνσεις, δηλαδή τη μεταβλητότητα των δύο πληθυσμών. Θέλουμε να ελέγξουμε υποθέσεις της μορφής:

$$H_0 : \sigma^2_1 \leq \sigma^2_2 \text{ έναντι } H_1 : \sigma^2_1 > \sigma^2_2$$

$$H_0 : \sigma^2_1 \geq \sigma^2_2 \text{ έναντι } H_1 : \sigma^2_1 < \sigma^2_2$$

$$H_0 : \sigma^2_1 = \sigma^2_2 \text{ έναντι } H_1 : \sigma^2_1 \neq \sigma^2_2$$

Η στατιστική συνάρτηση του τεστ είναι:

$$F = \frac{S^2_1}{S^2_2} \sim F_{n-1, m-1} \text{ όταν ισχύει η } H_0 : \sigma^2_1 = \sigma^2_2$$

Το τεστ αυτό λέγεται F και οι αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές για τις προηγούμενες υποθέσεις είναι:

$$C = [F_{a, n-1, m-1}, +\infty), \text{ δηλαδή } F \geq F_{a, n-1, m-1}$$

$$C = (0, F_{1-a, n-1, m-1}] \text{ δηλαδή } F \leq F_{a, n-1, m-1}$$

$$[0, F_{1-a/2, n-1, m-1}] \cup [F_{a/2, n-1, m-1}, +\infty), \text{ δηλαδή } F \geq F_{a/2, n-1, m-1} \text{ ή } F \leq F_{1-a/2, n-1, m-1}$$

(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.7. ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΚΑΙ ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ Η ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΑ. Ο ΠΡΟΣΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (ΓΙΑ ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ)

Στις περιπτώσεις που ο πληθυσμός δεν είναι κανονικός και δεν μπορούμε να το υποθέσουμε γιατί το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό.

Έστω X_1, \dots, X_n ένα τυχαίο δείγμα από ένα πληθυσμό για τον οποίο δε γνωρίζουμε την κατανομή του και θέλουμε να ελέγξουμε υποθέσεις για τη μέση τιμή του. Δηλαδή έχουμε τη μηδενική υπόθεση

$$H_0 : \mu = \mu_0 \text{ έναντι των εναλλακτικών } H_1 : \mu > \mu_0 \text{ ή } H_1 : \mu < \mu_0 \text{ ή } H_1 : \mu \neq \mu_0$$

Αν ο πληθυσμός είναι συμμετρικός ως προς το μ_0 , τότε

$$P(X > \mu_0) = P(X < \mu_0) = 1/2$$

Δηλαδή η πιθανότητα μια παρατήρηση να είναι μεγαλύτερη από την τιμή μ_0 είναι ίση με την πιθανότητα η παρατήρηση αυτή να είναι μικρότερη από την τιμή μ_0 . Στην περίπτωση αυτή εργαζόμαστε ως εξής:

Αντικαθιστούμε με το πρόσημο $+$ ή το πρόσημο $-$, αν η παρατήρηση είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη αντίστοιχα της μέσης τιμής και την παραλείπουμε αν αυτή είναι ίση με τη μ_0 . Αν η H_0 είναι σωστή θα πρέπει το σύνολο των σημείων (πρόσημων) να είναι εξ ίσου κατανομημένο και το σύνολο των σημείων $+$ μπορεί να

θεωρηθεί ότι προέρχεται από το διωνυμικό πληθυσμό $B(n, p = 1/2)$. Έτσι ο αρχικός έλεγχος μεταπίπτει αντίστοιχα στον έλεγχο της αρχικής υπόθεσης $H_0 : p = 1/2$ έναντι των εναλλακτικών $H_1 : p > 1/2$ $H_1 : p < 1/2$ $H_1 : p \neq 1/2$.

Ο έλεγχος αυτός γίνεται με το προσεγγιστικό $Z = \frac{X - n/2}{\sqrt{n}/2} \sim N(0,1)$ όταν ισχύει η H_0 , όπου X το άθροισμα των σημείων + στο δείγμα και οι κρίσιμες περιοχές είναι αυτές του z test δηλαδή $Z \geq z_a$ $Z \leq -z_a$ $|Z| = z_{a/2}$
(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.8. ΔΥΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ-ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ (ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΑ)-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ΖΕΥΓΗ ΠΡΟΣΗΜΙΚΟ ΤΕΣΤ ΓΙΑ ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΖΕΥΓΗ

Έστω X_1, \dots, X_n οι μετρήσεις για παράδειγμα πριν την εφαρμογή μιας μεθόδου και Y_1, \dots, Y_n μετά την εφαρμογή της μεθόδου. Θέλουμε να ελέγξουμε αν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις πριν και μετά. Προφανώς οι μετρήσεις αναφέρονται στην ίδια πειραματική μονάδα και δεν είναι ανεξάρτητες. Θα εφαρμόσουμε το προσημικό στατιστικό τεστ με τη διαφορά ότι εδώ αναφερόμαστε στις διαφορές $d_i = x_i - y_i, i = 1, \dots, n$ για τον έλεγχο της $H_0 : \mu_x - \mu_y = \mu_d = 0$, όπου μ_x και μ_y οι μέσες τιμές των πληθυσμών X και Y αντίστοιχα. Αν υποθέσουμε ότι $P(d_i > 0) = P(d_i < 0) = 1/2$ έναντι των εναλλακτικών $H_1 : p > 1/2$ $H_1 : p < 1/2$ $H_1 : p \neq 1/2$.

Ο έλεγχος αυτός γίνεται με το προσεγγιστικό

$$Z = \frac{X - n/2}{\sqrt{n}/2} \sim N(0,1) \text{ όταν ισχύει η } H_0,$$

όπου X το άθροισμα των σημείων + στο δείγμα και οι κρίσιμες περιοχές είναι αυτές του z test δηλαδή

$$Z \geq z_a \quad Z \leq -z_a \quad |Z| = z_{a/2}$$

(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.8.1. Ο ΠΡΟΣΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΤΑΞΕΩΝ ΤΟΥ WILCOXON (ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΑ)

Είναι εναλλακτικό τεστ του προσημικού κριτηρίου και έχει ως εξής:

Έστω τυχαίο δείγμα με τα συσχετισμένα ζεύγη $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ και $d_i = x_i - y_i$. Θέλουμε να ελέγξουμε αν οι μέσες τιμές των πληθυσμών είναι ίσες, δηλαδή

$$H_0 : \mu_x - \mu_y = \mu_d = 0$$

$$H_1 : \mu_x - \mu_y = \mu_d \neq 0$$

Στην πραγματικότητα για το τεστ του Wilcoxon ο παραπάνω έλεγχος ισοδυναμεί με τον έλεγχο ότι οι διαφορές d_i προέρχονται από συμμετρική κατανομή περί το μηδέν και η διαδικασία η οποία ακολουθείται είναι η εξής: Δημιουργούμε τις διαφορές d_i , τις τοποθετούμε σε αύξουσα σειρά μεγέθους χωρίς να λαμβάνουμε υπόψη το πρόσημο και μετά αντικαθιστούμε την j κατά σειρά διαφορά με την $+j$ αν $d_i > 0$ ή με την $-j$ αν $d_i < 0$. Όταν δύο ή περισσότερα d_i είναι ίσα κατ' απόλυτη τιμή οι τάξεις αυτές των d_i αντικαθίστανται με τη μέση τιμή των αντιστοίχων τάξεων. Ζεύγη με $d = 0$ παραλείπονται με συνέπεια την ανάλογη μείωση του μεγέθους του δείγματος. Για τον έλεγχο της H_0 χρησιμοποιείται το στατιστικό T_+ = άθροισμα των θετικών τάξεων με κρίσιμη περιοχή

$$T' < T_{n, \alpha/2}, \text{ όπου } T' = mn \left\{ T_+, \frac{n(n-1)}{2} - T_+ \right\} = \min(T_+, T_-)$$

Όπου τα σημεία $T_{n, \alpha}$ δίνονται από πίνακες και n είναι ο αριθμός των τάξεων. Ας σημειωθεί ότι T_- είναι το άθροισμα των αρνητικών τάξεων και $T_+ + T_- = n(n+1)/2$. Οι τυχαίες μεταβλητές T_+, T_- είναι διακριτές με τιμές $0, 1, \dots, n(n+1)/2$ και ισόνομες όταν ισχύει η H_0 . Όταν το δείγμα όμως είναι μεγάλο ($n > 20$) αποδεικνύεται ότι

$$ET = \mu_T = \frac{n(n+1)}{4}$$

και $Var(T) = \sigma^2_T = \frac{n(n+1)(2n+1)}{24}$, όπου $T = T_+$ ή T_- και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα z test με στατική συνάρτηση

$$Z = \frac{T - \mu_T}{\sigma_T} \sim N(0,1) \text{ όταν ισχύει η } H_0$$

$$\text{και κρίσιμη περιοχή } |Z| = z_{\alpha/2}$$

Το τεστ του Wilcoxon μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο κατά πόσον ένα τυχαίο δείγμα X_1, \dots, X_n προέρχεται από έναν συμμετρικό πληθυσμό με διάμεσο m . Στην περίπτωση αυτή θεωρούμε τις διαφορές $d_i = x_i - m$. (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.8.2. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ WILCOXON-MANN-WHITNEY (ΔΥΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ)

Το πρόβλημα εδώ είναι να ελέγξουμε αν δύο πληθυσμοί X και Y έχουν ή όχι διαφορετική κατανομή. Έστω δύο ανεξάρτητα τυχαία δείγματα X_1, \dots, X_n και Y_1, \dots, Y_n από τους πληθυσμούς X και Y αντίστοιχα. Θέλουμε να ελέγξουμε την αρχική υπόθεση ότι τα δύο δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό, δηλαδή ότι X και Y έχουν την ίδια κατανομή, ως προς την εναλλακτική ότι έχουν διαφορετικές κατανομές, δηλαδή $H_0: X$ και Y έχουν την ίδια κατανομή

$H_1: X$ και Y έχουν διαφορετικές κατανομές.

Καταρχήν τα δείγματα αναμειγνύονται μεταξύ τους ώστε να αποτελέσουν ένα δείγμα και στη συνέχεια διατάσσονται κατά αύξουσα τάξη μεγέθους και έτσι οι μετρήσεις αποτελούν μία ακολουθία των X και Y .

Έστω $U_x =$ ο αριθμός φορών που μία παρατήρηση x ακολουθεί μία παρατήρηση y .

Τότε αποδεικνύεται ότι

$$U_x = R_x - m(m+1)/2$$

όπου η τυχαία μεταβλητή R_x είναι το άθροισμα των τάξεων των μετρήσεων x , με τιμές $R_x = \sum_{i=1}^n r_i$ και r_i η τάξη της παρατήρησης x στο αναμειγμένο δείγμα. Ας σημειωθεί ότι το R_x παίρνει μόνο ακέραιες τιμές από την $m(m+1)/2$ μέχρι $m(m+2n+1)/2$, υποθέτοντας ότι $m \leq n$. Η μηδενική (null) δειγματική κατανομή του R_x είναι συμμετρική ς προς τη μέση του τιμή $m(m+n+1)/2$.

Η στατιστική συνάρτηση του τεστ που στηρίζεται ο προηγούμενος έλεγχος είναι

$$U' = \min(U_x, mn - U_x)$$

Απορρίπτεται η αρχική υπόθεση για μονόπλευρες εναλλακτικές για επίπεδο σημαντικότητας α όταν $P \leq \alpha$ και για δίπλευρη εναλλακτική όταν $2P \leq \alpha$, όπου

$$p = P(U_x \leq u' | H_0 \text{ αληθινή})$$

Το u' είναι η παρατηρηθείσα τιμή του U' .

(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.9. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ KRUSKAL-WALLIS (Κ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ)

Έστω ότι έχουμε πολλά δείγματα και θέλουμε να δούμε αν προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό, ή από διαφορετικούς. Καταρχήν τα δείγματα αναμειγνύονται ώστε να αποτελέσουν ένα δείγμα και στη συνέχεια διατάσσονται κατά αύξουσα τάξη μεγέθους και έτσι οι μετρήσεις αποτελούν μια ακολουθία. Εάν R_1, R_2, \dots, R_k είναι τα αθροίσματα των τάξεων του πρώτου, του δεύτερου, ..., του k -στού δείγματος αντίστοιχα στο νέο δείγμα και $n_1, n_2, \dots, n_k > 5$ τότε ο έλεγχος γίνεται με τη στατιστική συνάρτηση

$$\begin{aligned} Q &= \frac{12}{N(N+1)} \left(\sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} \right) - 3(N+1) \\ &= \frac{12}{N(N+1)} \left(\frac{R_1^2}{n_1} + \frac{R_2^2}{n_2} + \dots + \frac{R_k^2}{n_k} \right) - 3(N+1) \end{aligned}$$

όπου $(N = n_1 + n_2 + \dots + n_k)$ και κρίσιμη περιοχή

$$Q \geq \chi^2_{k-1, \alpha}$$

(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.9.1. ΤΕΣΤ ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ (GOODNESS OF FIT)

Τα σημαντικότερα στατιστικά τεστ για τέτοιους είναι το χ^2 τεστ καλής προσαρμογής και ο έλεγχος καλής προσαρμογής των Kolmogorov-Smirnov.

Έστω ότι έχουμε τυχαίες παρατηρήσεις X_1, \dots, X_n από ένα πληθυσμό X με κατανομή $f(x)$ και έστω $f_0(x)$ είναι κάποια γνωστή κατανομή. Μας ενδιαφέρει να ελέγξουμε τη μηδενική υπόθεση $H_0: f(x) = f_0(x)$, έναντι της εναλλακτικής $H_1: f(x) \neq f_0(x)$.

Για έναν τέτοιο έλεγχο διαιρούμε το δειγματικό χώρο σε k κατηγορίες T_1, T_2, \dots, T_n και υπολογίζουμε τις πιθανότητες p_i σε κάθε κατηγορία με τη βοήθεια της κατανομής που ορίζει η αρχική υπόθεση. Αν η H_0 είναι σωστή ο αριθμός O_i των

παρατηρούμενων μετρήσεων που ανήκουν στην i -κατηγορία δε θα πρέπει να διαφέρει πολύ από τον αντίστοιχο αναμενόμενο αριθμό $E_i = np_i$ που βασίζεται στην $f_0(x)$.

Ένα κριτήριο που μπορεί να μετρήσει τη συνολική διαφορά μεταξύ των παρατηρούμενων και αναμενόμενων τιμών οφείλεται στον Pearson και ονομάζεται χ^2 κριτήριο και η στατιστική του συνάρτηση δίνεται από τη σχέση

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi^2_{k-1}$$

Με κρίσιμη περιοχή

$$\chi^2 \geq \chi^2_{k-1, \alpha}$$

(Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.9.2. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV (ΕΝΑΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ)

Έστω X_1, \dots, X_n τυχαίο δείγμα από κάποιο πληθυσμό και θέλουμε να ελέγξουμε αν το δείγμα αυτό προέρχεται από ένα γνωστό πληθυσμό. Ο έλεγχος καλής προσαρμογής των Kolmogorov-Smirnov λαμβάνουν υπόψη τις πληροφορίες που προέρχονται από τις αντίστοιχες εμπειρικές συναρτήσεις κατανομών. Έστω λοιπόν ότι έχει αθροιστική συνάρτηση $F(x)$, ο έλεγχος της υπόθεσης είναι ότι η $F(x)$ είναι η γνωστή κατανομή $F_0(x)$.

$$H_0 : F(x) = F_0(x)$$

Ως προς την εναλλακτική

$$H_1 : F(x) \neq F_0(x)$$

Γίνεται με τη χρήση του στατιστικού

$$D_n = \max_x |F_n(x) - F_0(x)|$$

Και κρίσιμη περιοχή

$$D \geq D_{n, \alpha}$$

όπου $D_{n, \alpha}$ δίνεται από πίνακες και $F_n(x)$ είναι η εμπειρική αθροιστική συνάρτηση κατανομής που ορίζεται ως εξής:

$$F_n(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(X_i \leq x)$$

Όπου $I(A)$ είναι η δείκτρια συνάρτηση του συνόλου A . (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.10. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Δύο μεταβλητές (x και y) που εκφράζουν ιδιότητες ονομάζονται συσχετισμένες όταν σχετίζονται με τέτοιο τρόπο ώστε η μία (εξαρτημένη) να μπορεί να προβλεφθεί καλύτερα, όταν η άλλη (ανεξάρτητη) είναι γνωστή. Τότε λέμε ότι οι x και y σχετίζονται (θετικά ή αρνητικά). Η απλούστερη μορφή συσχέτισης είναι η γραμμική. Ένα μέτρο συσχέτισης μεταξύ αυτών είναι ο συντελεστής συσχέτισης (θεωρητικός), ο οποίος συμβολίζεται με $\rho(x, y)$ και ορίζεται από τη σχέση

$$\rho(X, Y) = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sqrt{\text{Var}X \text{Var}Y}}$$

Όπου $\text{Var}X = \sigma^2_x$, $\text{Var}Y = \sigma^2_y$ είναι οι διακυμάνσεις των τυχαίων μεταβλητών X και Y αντίστοιχα και $\text{Cov}(X, Y)$ είναι ένα μέτρο μεταβλητότητας των X και Y . Ο ρ είναι καθαρός αριθμός και παίρνει τιμές μεταξύ -1 και 1 και επιπλέον είναι ένα μέτρο του βαθμού της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών X και Y . Όταν

$\rho = 0$ τότε δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των X και Y , και οι τυχαίες μεταβλητές λέγονται ασυσχέτιστες. Όταν $\rho = \pm 1$ οι τυχαίες μεταβλητές συσχετίζονται γραμμικά με τέλεια σχέση. Ο θεωρητικός συντελεστής συσχέτισης είναι δύσκολο να υπολογιστεί στην πράξη και για αυτό εκτιμάται με το δειγματικό συντελεστή συσχέτισης του Pearson που συμβολίζεται με $r(X, Y)$ και για ζεύγη (x_i, y_i) αριθμητικών τιμών των τυχαίων μεταβλητών και ορίζεται από τη σχέση

$$r(x, y) = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

Όταν έχουμε τρεις ή περισσότερες τυχαίες μεταβλητές χρησιμοποιείται ο πολλαπλός συντελεστής συσχέτισης για να βρούμε το βαθμό συσχέτισης της μίας από αυτές σε σχέση με τις υπόλοιπες. Επίσης χρησιμοποιείται ο μερικός συντελεστής συσχέτισης για να υπολογίσουμε την τιμή της συσχέτισης μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών, όταν αυτές επηρεάζονται από μια ή περισσότερες τυχαίες μεταβλητές.

Έστω ένα τυχαίο δείγμα που αποτελείται από τα ζεύγη των παρατηρήσεων $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ δυο τυχαίων μεταβλητών X και Y και έστω $R(x_i)$ και $R(y_i)$ τάξεις των μετρήσεων x_i και y_i αντίστοιχα, που προκύπτουν αν διατάξουμε τις παρατηρήσεις X και Y κατά αύξουσα τάξη μεγέθους. Ο συντελεστής συσχέτισης των τάξεων του Spearman συμβολίζεται με $r_s(x, y)$ και δίνεται από τη σχέση

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

,όπου $d_i = R(x_i) - R(y_i)$ οι τάξεις των μετρήσεων των μεταβλητών. Υπάρχει και ο συντελεστής συσχέτισης του Kendall που αναφέρεται παρακάτω. (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.4.11. ΑΠΛΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ:

Ο απλούστερος τύπος μοντέλου που συνδέει δύο γραμμικά συσχετισμένες μεταβλητές X και Y είναι η ευθεία $y = \alpha + \beta x$ και λέγεται ευθεία γραμμικής παλινδρόμησης. Ο συντελεστής α είναι η τιμή του y για $x = 0$ και το β είναι η κλίση της ευθείας. Στην πραγματικότητα όμως δεν έχουμε προσδιοριστικά μοντέλα, σπάνια δηλαδή μπορούμε να προβλέψουμε ακριβώς την τιμή του y , γι' αυτό χρησιμοποιούμε το στοχαστικό μοντέλο $y = \alpha + \beta x + e$, όπου e είναι το τυχαίο σφάλμα που παριστάνει τη διαφορά της παρατηρούμενης τιμής y (για δοσμένο x) από τη θεωρητική τιμή $\alpha + \beta x$. (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

3.5. ΣΥΝΟΨΗ

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται μία ανασκόπηση σε στατιστικές μεθόδους που βοηθάει στην ανάλυση των δεδομένων. Χρησιμοποιούνται μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής για την παρουσίαση των κατανομών των μεταβλητών α) με πίνακες συχνοτήτων και διαγραμματικές απεικονίσεις (ραβδογράμματα) για τις κατηγορικές μεταβλητές και β) με υπολογισμό μέσων τιμών και τυπικών αποκλίσεων για τις ποσοτικές μεταβλητές. Για τη συγκριτική αξιολόγηση αναφέρονται διαγράμματα, που απεικονίζουν τις μέσες τιμές και τα αντίστοιχα σφάλματα εκτίμησης (95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης). Τέλος αναπτύσσονται ευρέως οι έλεγχοι υποθέσεων, από τα πλέον βασικά θέματα της

Στατιστικής Συμπερασματολογίας. Διατυπώνονται στατιστικές υποθέσεις, αναπτύσσονται μεθοδολογίες που στηρίζονται στο τυχαίο δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού και τέλος εξάγονται συμπεράσματα για την ορθότητα ή μη των στατιστικών υποθέσεων (Τ. Παπαϊωάννου και Κ. Φερεντίνος (2004))

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

4.1. ΓΕΝΙΚΑ

Η στατιστική ανάλυση δεδομένων διεκπεραιώθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS 15. Το SPSS αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 1965 στο Πανεπιστήμιο του Stanford της California. Είναι ένα εκ των πιο γνωστών πακέτων ανάλυσης δεδομένων στον τομέα του. Οι σύγχρονες εξελίξεις στους υπολογιστές έχουν επιτρέψει τη χρήση του και σε οικιακούς υπολογιστές. Λόγω της παγκοσμιότητας και της δημοτικότητας του, η χρήση του έχει εξαπλωθεί στην διεθνή ερευνητική κοινότητα. Είναι ένα σπονδυλωτό και ταυτόχρονα ενοποιημένο λογισμικό, το οποίο καλύπτει όλο το φάσμα της αναλυτικής διαδικασίας: σχεδιασμός, συλλογή δεδομένων, πρόσβαση και διαχείριση δεδομένων, ανάλυση, υποβολή αναφορών και διάθεση αποτελεσμάτων. Η χρήση των stand alone και των πρόσθετων τμημάτων του SPSS, και η λειτουργία τους κάτω από ένα ενοποιημένο περιβάλλον εργασίας, ενισχύει την αναλυτική δυνατότητα του λογισμικού ικανοποιώντας τις ανάγκες των εκάστοτε χρηστών.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα κύρια αποτελέσματα της πτυχιακής αυτής, η οποία αποτελείται από 3 στατιστικές αναλύσεις, υλοποιημένες με το στατιστικό πακέτο SPSS.

4.2. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ GYNOFEN, YASMIN ΚΑΙ GLUCOPHAGE(METFORMIN) ΣΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ AGES ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ

4.2.1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Στη συγκεκριμένη παράγραφο ακολουθεί μια περιγραφή των φαρμάκων που εξετάζονται στην πρώτη ανάλυση δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, αναλύεται το είδος των φαρμάκων καθώς και ο μηχανισμός με τον οποίο λειτουργούν. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε ασθενείς που έχουν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

GYNOFEN

Το Gynofen δεν ανήκει στα κλασσικά αντισυλληπτικά, περιέχει αντί για προγεσταγόνο, οξεϊκή κυπροτερόνη, η οποία είναι αντιανδρογόνο, καθώς επίσης και την ορμόνη αιθυνυλιοστραδιόλη (που είναι οιστρογόνο). Τα αντιανδρογόνα αναστέλλουν τη δράση των ανδρογόνων στα όργανα-στόχους. Η οξεϊκή κυπροτερόνη, που είναι ανταγωνιστής των ανδρογόνων, έχει επίσης σημαντική προγεστερονική δράση με την οποία αναστέλλεται η αυξημένη έκκριση των γοναδοτροπινών LH και FSH. Αποτέλεσμα της δράσης αυτής είναι η ενίσχυση της αντιανδρογόνου ενέργειάς της. Το αντιανδρογόνο αυτό αναστέλλει την φυσιολογική σπερματογένεση και προκαλεί στειρώση, που όμως αποκαθίσταται με τη διακοπή της θεραπείας. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις βαριάς ακμής, υπερτρίχωσης στις γυναίκες και στον καρκίνο του προστάτη

YASMIN

Είναι αντισυλληπτικά δισκία και περιέχουν τις ορμόνες δροσπιρενόνη και αιθυνυλοιστραδιόλη. Επειδή οι δύο ορμόνες είναι συνδυασμένες σε ίδιες ποσότητες σε όλα τα δισκία, τα δισκία χαρακτηρίζονται ως μονοφασικά συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία. Προσφέρει αντισύλληψη μέσω τριπλού μηχανισμού:

- α) αναστέλλοντας την ωορρηξία,
- β) προκαλώντας τραχηλική έκκριση μη διαπερατή στα σπερματοζωάρια,
- γ) κάνοντας το ενδομήτριο ακατάλληλο για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Η εμμηνορρυσία μπορεί να είναι ελαφρότερης μορφής και μικρότερης διάρκειας. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει μικρότερος κίνδυνος αναιμίας. Οι πόνοι της εμμηνορρυσίας μπορεί να είναι μικρότερης έντασης ή να εξαφανιστούν εντελώς. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών:

- Φλεβικές θρομβοεμβολικές διαταραχές
- Αρτηριακές θρομβοεμβολικές διαταραχές
- Υπέρταση
- Ηπατικοί όγκοι

GLUCOPHAGE (METFORMINE)

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές ιδιότητες, το οποίο μειώνει και τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν δημιουργεί υπογλυκαιμία. Η μετφορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

- α) στο ήπαρ, ποκαλώντας μείωση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογενόλυση,
- β) στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης και
- γ) καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου ενεργώντας επί της συνθετάσης γλυκογόνου. Αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς όλων των τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT).

4.2.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η πρώτη ανάλυση αφορά τρία φάρμακα: το Gynophen, το Yasmin και το Glucophage, τα οποία χορηγήθηκαν σε μία ομάδα γυναικών το καθένα. Πιο συγκεκριμένα, το δείγμα αποτελείται από 150 γυναίκες, 50 γυναίκες δηλαδή, για κάθε ομάδα φαρμάκου. Τα δεδομένα διατέθηκαν από την καθηγήτρια ιατρικής κα. Διαμάντη-Κανδαράκη, έπειτα από την θεραπεία των ομάδων με τα φάρμακα που αναφέρονται και τις μετρήσεις της μεταβλητής AGEs σε 3 χρονικά στάδια. Για το κάθε φάρμακο υπάρχουν τρεις μετρήσεις για τη μεταβλητή AGEs. Η πρώτη μέτρηση είναι από την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου και οι δύο επόμενες μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Θέλουμε να εξετάσουμε την επίδραση του κάθε φαρμάκου στα 3 χρονικά στάδια και να συμπεράνουμε αν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με την πάροδο του χρόνου.

Υπενθυμίζεται ότι ο δείκτης AGEs είναι ένας ορός ο οποίος έχει αυξημένες τιμές στις γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να θεωρηθεί ως κριτήριο για τον χαρακτηρισμό του συνδρόμου.

Αρχικά παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά για κάθε μέτρηση και για κάθε φάρμακο, στον **Πίνακα 4.1**. Αυτό σημαίνει πως για κάθε περίοδο

μετρήσεων του ορού AGEs παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των τιμών για κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Πίο συγκεκριμένα, για την πρώτη περίοδο μετρήσεων, την AGEs-1 δηλαδή, παρουσιάζονται ξεχωριστά τα χαρακτηριστικά των γυναικών για το

Πίνακας 4. 1. Χαρακτηριστικά της μέτρησης του AGEs για κάθε μέτρηση και για τα 3 φάρμακα.

		N	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
AGEs-1	1	16	10.642	0.885
	2	16	9.382	0.995
	3	16	9.313	1.328
	ΣΥΝΟΛΟ	48	9.779	1.228
AGEs-2	1	16	10.773	0.931
	2	16	9.344	1.117
	3	16	8.848	1.304
	ΣΥΝΟΛΟ	48	9.655	1.378
AGEs-3	1	16	10.650	0.850
	2	16	9.310	1.224
	3	16	8.541	1.289
	ΣΥΝΟΛΟ	48	9.500	1.419

αντίστοιχο φάρμακο που τους έχει χορηγηθεί. Το Gynofen συμβολίζεται με την τιμή 1, το Yasmin με την τιμή 2 και το Glucophage με την τιμή 3. Το ίδιο επαναλαμβάνεται στη συνέχεια και για τις άλλες 2 μετρήσεις.

Έπειτα εφαρμόζονται οι απαραίτητοι έλεγχοι Kolmogorov-Smirnov για να αποδειχτεί η κανονικότητα των δεδομένων, ώστε να αποφασιστεί αν θα κάνουμε παραμετρικούς ή μη παραμετρικούς ελέγχους υποθέσεων.

Πίνακας 4. 2. ΕΛΕΓΧΟΣ KOLMOGOROV-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ GYNOFEN ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGEs-1
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	10.642
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	0.885
KOLMOGOROV-SMIRNOV Z	0.522
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.948

Ο έλεγχος αυτός διενεργείται για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά. Οι μεταβλητές στην περίπτωση αυτή είναι τα AGEs1, AGEs2, AGEs3, οι μετρήσεις του serum για τα τρία χρονικά διαστήματα.

Πίνακας 4. 3. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΒ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΥΑΣΜΙΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGEs-1
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	9.382
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	0.995
ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΒ-SMIRNOV Z	0.542
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.930

Πίνακας 4. 4. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΒ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ GLUCOPHASE ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGEs-1
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	9.313
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	1.328
ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΒ-SMIRNOV Z	0.504
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.961

Πίνακας 4. 5. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΒ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ GYNOFEN ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGEs-2
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	10.773
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	0.931
ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΒ-SMIRNOV Z	0.411
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.996

Πίνακας 4. 6. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΥΑΣΜΙΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGE _s -2
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	9.344
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	1.117
ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV Z	0.692
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.725

Πίνακας 4. 7. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ GLUCOPHASE ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGE _s -2
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	8.848
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	1.304
ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV Z	0.756
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.617

Πίνακας 4. 8. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ GYNOFEN ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGE _s -3
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	10.650
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	0.850
ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV Z	0.811
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.527

Πίνακας 4. 9. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ YASMIN ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGEs-3
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	9.310
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	1.224
KOLMOGORON-SMIRNOV Z	0.600
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.864

Πίνακας 4. 10. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟΝ-SMIRNOV ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ GLUCOPHASE ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ .

	AGEs-3
N	16
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	8.541
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	1.289
KOLMOGORON-SMIRNOV Z	0.624
SIGNIFICANT(2-TAILED)	0.832

Οι αριθμοί 1, 2, 3 που περιέχονται σε κάθε μεταβλητή AGEs αποτελούν τις 3 ομάδες των γυναικών, κάθε μια από τις οποίες έχει λάβει και διαφορετικό φάρμακο. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα που έχει λάβει το Gynofen αντιστοιχίζεται με τον αριθμό 1, η ομάδα που έχει λάβει το Yasmin με τον αριθμό 2 και το Glucophage με τον αριθμό 3. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες **Πίνακας 4.2** έως και **Πίνακας 4.10**, αντίστοιχα και τα p-value έχουν τιμές μεγαλύτερες από 0,05, οπότε ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Αφού όλα τα p-value είναι μεγαλύτερα από 0,05, τότε δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση. Αυτό σημαίνει ότι τα δεδομένα μας και στις 3 ομάδες ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Αποδείχτηκε ότι τα δεδομένα μας προέρχονται από την κανονική κατανομή, άρα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε παραμετρικούς ελέγχους υποθέσεων.

Εφαρμόζεται λοιπόν ένας έλεγχος one-way ANOVA, δηλαδή μία ανάλυση διακύμανσης, όπου σαν μεταβλητή θέτουμε τις μετρήσεις των AGEs και σαν παράγοντα τα φάρμακα. Τέλος εφαρμόζεται ο έλεγχος Paired T-test για όλα τα φάρμακα και για όλους τους συνδυασμούς των ζευγαριών. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον **Πίνακα 4.11**, για να είναι πιο εμφανείς οι στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 4. 11. Αποτελέσματα των στατιστικών ελέγχων που έγιναν.

			ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	SIGNIFICANT (2-tailed)
GYNOPHEN	Pair1	Ages1-Ages2	-0.13150	0.372
		Ages1-Ages3	-0.00850	0.980
		Ages2-Ages3	0.12300	0.728
YASMIN	Pair2	Ages1-Ages2	0.03787	0.662
		Ages1-Ages3	0.07194	0.585
		Ages2-Ages3	0.03406	0.685
GLUCOPHAGE	Pair3	Ages1-Ages2	0.44575	0.024
		Ages1-Ages3	0.77238	0.013
		Ages2-Ages3	0.30662	0.078

Για τα δύο πρώτα φάρμακα δεν βρεθήκαν διαφορές στατιστικώς σημαντικές. Για το τρίτο φάρμακο από το αποτέλεσμα του paired t-test που έγινε εσωτερικά στο φάρμακο, αποδείχτηκε ότι τα AGEs μειώνονται με το πέρασμα του χρόνου, δηλαδή το φάρμακο αυτό (glucophage-metformin) επιφέρει διαφορά, σε αντίθεση με τα άλλα 2, που με το πέρασμα του χρόνου δεν επηρεάζουν τις μετρήσεις του AGEs.

4.2.1.3. ΣΥΝΟΨΗ

Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης αυτής χωρίσαμε το δείγμα σε 3 ομάδες γυναικών και κάθε ομάδα ακολούθησε διαφορετική θεραπεία. Στην διάρκεια της θεραπείας αυτής γίναν οι μετρήσεις σε 3 χρονικά σημεία, ώστε να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου διαχρονικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μόνο φάρμακο που είχε διαφορά στην πάροδο του χρόνου είναι το Glucophage, αφού μόνο στη συγκεκριμένη ομάδα οι μετρήσεις των χαρακτηριστικών είχαν σημαντικές αλλαγές.

4.2.2. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΕΚΚΡΙΣΕΩΝ ΣΕ ΕΓΚΥΜΟΝΟΥΣΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

4.2.2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Στη δεύτερη ανάλυση σαν δεδομένα χρησιμοποιούμε τις μετρήσεις μιας ομάδας γυναικών, οι οποίες έγιναν στην περίοδο της εγκυμοσύνης τους, καθώς επίσης και μετρήσεις των νεογνών τους. Οι μετρήσεις αυτές περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος για τις γυναίκες και το βάρος για τα νεογνά, καθώς επίσης και κάποια ορμονικά χαρακτηριστικά όπως η τεστοστερόνη και η ελεύθερη τεστοστερόνη, η γλυκόζη, η ινσουλίνη, ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνης, την SHBG(ορμόνη που δεσμεύει την τεστοστερόνη) και την FAI(Free Androgen Index) που χρησιμοποιείται για να καθορίσει την κατάσταση των ανώμαλων ανδρογόνων στους ανθρώπους. Η FAI δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$FAI = \frac{totaltestosterone * 0,0347}{SHBG} 100\%$$

Η συγκέντρωση συνολικής τεστοστερόνης αυξάνεται σταδιακά σε όλη την εγκυμοσύνη, μια επίδραση που οφείλεται πρώτιστα σε μια προοδευτική οιστρογόνο-προκληθείσα αύξηση της sex hormone-binding globulin (SHBG). Οι αυξήσεις στη συγκέντρωση τεστοστερόνης στις κανονικές εγκυμοσύνες πραγματοποιούνται από 15 και 14 ημέρες, αντίστοιχα, μετά από το κύμα LH, που υπονοεί την ωχή φάση της ωοθηκικής παραγωγής. Από τη σύγκριση, η ελεύθερη συγκέντρωση τεστοστερόνης αλλάζει ελάχιστα μέχρι το τρίτο τρίμηνο, όπου και αυξάνεται περίπου διπλά. Οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης είναι υψηλότερες στο αρσενικό από ότι στα θηλυκά έμβρυα. (Howard D McClamrock (2007))

4.2.2.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Το δείγμα μας αποτελείται από 52 γυναίκες που βρίσκονται σε περίοδο εγκυμοσύνης. Η αναπληρώτρια καθηγήτρια Ιατρικής κα. Διαμάντη-Κανδαράκη μας διέθεσε τα δεδομένα, ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν οι στατιστικές αναλύσεις τις πτυχιακής αυτής. Τα δεδομένα προέρχονται από μικροβιολογικές εξετάσεις, έπειτα χωρίστικαν οι μετρήσεις των χαρακτηριστικών που μας ενδιαφέρουν σε ομάδες για να αντιστοιχίσουμε τις ομάδες σε μεταβλητές. Τα χαρακτηριστικά που μας ενδιαφέρουν και θα χρησιμοποιήσουμε ως μεταβλητές είναι η ηλικία των γυναικών, το βάρος του νεογνού, η μέτρηση των ανδρογόνων τα οποία

αποτελούνται από την ολική τεστοστερόνη καθώς και τον παράγοντα FAI, η μέτρηση της ινσουλίνης και του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη και τέλος ο δείκτης μάζας σώματος(bmi). Αρχικά θέλουμε να εξετάσουμε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των γυναικών με το βάρος σώματος των νεογνών. Τα δεδομένα έχουν διαχωριστεί σε 2 ομάδες, με την τιμή 0 συμβολίζονται οι γυναίκες που η ηλικία τους είναι μικρότερη των 35 ετών και με την τιμή 1 οι γυναίκες που η ηλικία τους είναι άνω των 35 ετών.

Στον **Πίνακα 4.12** παρατηρούμε τα χαρακτηριστικά των δυο ομάδων όπως η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η διακύμανση, για τις μεταβλητές, ηλικία, ανδρογόνα και παράγοντας FAI.

Πίνακας 4. 12. Περιγραφικά χαρακτηριστικά.

ΟΜΑΔΕΣ		N	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ
0	ΗΛΙΚΙΑ	35	30.23	3.941	15.534
	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	35	0.667	0.665	0.444
	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ FAI	35	0.091	0.011	0.000
1	ΗΛΙΚΙΑ	17	37.71	2.867	8.221
	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	17	0.482	0.346	0.120
	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ FAI	17	0.05	0.003	0.000

Εκτελούμε έναν έλεγχο Kolmogorov-Smirnov (**Πίνακας 4.13**) για να ελέγξουμε την κανονικότητα των δεδομένων ώστε να μπορούμε να επιλέξουμε παραμετρικό ή μη έλεγχο συσχέτισης. Όπως φαίνεται από τα p-value που είναι μεγαλύτερα από το 0,05 όλα τα δεδομένα μας είναι κανονικά, οπότε θα χρησιμοποιηθούν παραμετρικοί έλεγχοι για την ανάλυσή τους. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι πίνακες συνάφειας για τα ζεύγη των μεταβλητών που επιθυμούμε να ελέγξουμε το εάν συσχετίζονται καθώς και το βαθμό συνάφειας.

Πίνακας 4. 13. Έλεγχος Kolmogorov-Smirnov.

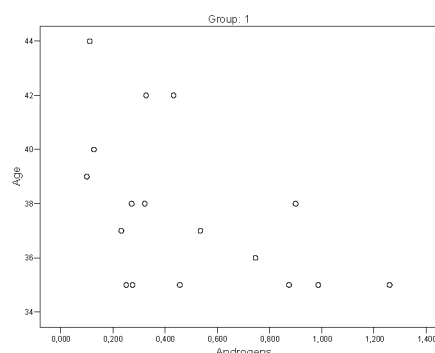
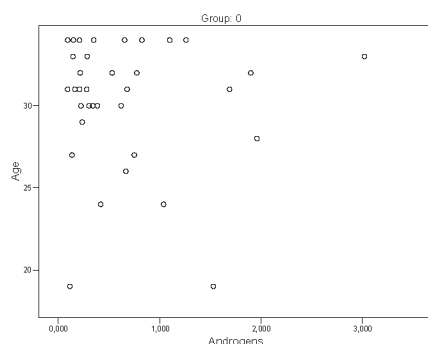
ΟΜΑΔΕΣ		ΗΛΙΚΙΑ	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ
0	N	35	35
	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	30.23	0.667
	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	3.941	0.665
	KOLMOGOROV-SMIRNOV Z	1.300	1.114
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.068	0.146
1	N	17	17
	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	37.71	0.482
	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	2.867	0.346
	KOLMOGOROV-SMIRNOV Z	0.173	0.836
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.638	0.487

Στον επόμενο πίνακα, **Πίνακας 4.14** φαίνονται οι συσχετίσεις της ηλικίας των γυναικών με τα ανδρογόνα (ολική τεστοστερόνη), ξεχωριστά για τις 2 ομάδες:

Πίνακας 4. 14. Συσχέτιση της ηλικίας των γυναικών με την ολική τεστοστερόνη.

ΟΜΑΔΕΣ			ΗΛΙΚΙΑ	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ
0	ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.031
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.859
		N	35	35
	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.031	1
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.859	.
		N	35	35
1	ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.509*
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.037
		N	17	17
	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.509*	1
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.037	.
		N	17	17

Όπως φαίνεται τόσο στον πίνακα των συσχετίσεων (Πίνακας 4.8) όσο και στους γραφικούς ελέγχους (**Εικόνα 4.1** και **Εικόνα 4.2**) δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στην πρώτη ομάδα (0), δηλαδή στις γυναίκες με ηλικία μικρότερη από 35



Εικόνα 4. 1. Γυναίκες<35 και **Εικόνα 4. 2.** Γυναίκες>35 και ανδρογόνα.

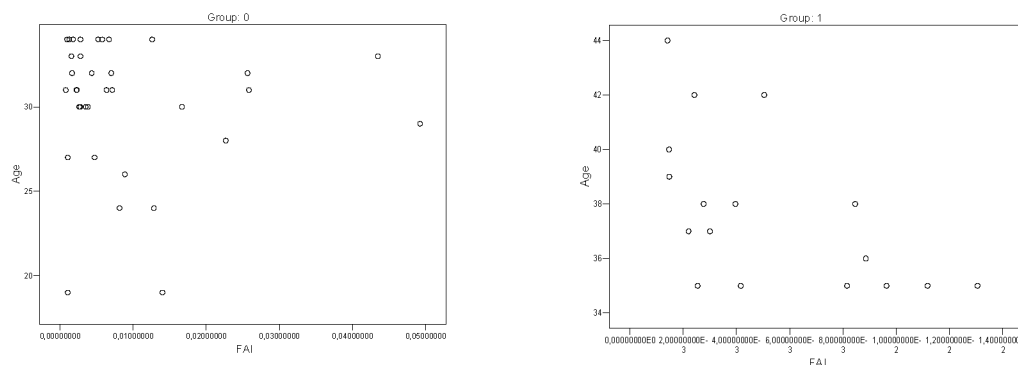
ετών. Σε αντίθεση στο δεύτερο group υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με

επίπεδο σημαντικότητας 5% και οι μεταβλητές όπως φαίνεται και από το γράφημα έχουν αρνητική συσχέτιση.

Ομοίως, για τη συσχέτιση της ηλικίας των γυναικών με την Free Androgen Index. Όπως παρατηρούμε από τον πίνακα συσχετίσεων (**Πίνακας 4.15**) και από τους γραφικούς ελέγχους (**Εικόνα 4.3** και **Εικόνα 4.4**) δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στο πρώτο group (0), σε αντίθεση με το δεύτερο group που η συσχέτιση είναι στατιστικώς σημαντική με επίπεδο σημαντικότητας 5% και έχουν αρνητική συσχέτιση.

Πίνακας 4. 15. Συσχέτιση της ηλικίας με τον παράγοντα FAI.

ΟΜΑΔΕΣ			ΗΛΙΚΙΑ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ FAI
0	ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.064
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.716
		N	35	35
	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.064	1
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.716	.
		N	35	35
1	ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.576*
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.016
		N	17	17
	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.576*	1
		SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.016	.
		N	17	17



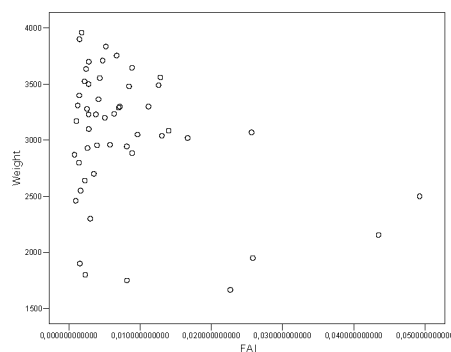
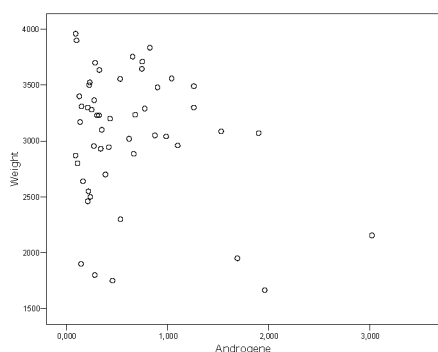
Εικόνα 4. 3. Γυναίκες<35 και παράγοντας FAI. **Εικόνα 4. 4.** Γυναίκες>35 και παράγοντας FAI.

Έπειτα, θέλουμε να ελέγξουμε αν υπάρχει σχέση ανάμεσα στα ανδρογόνα και στο βάρος των νεογνών. Εκτελούμε έναν έλεγχο Kolmogorov-Smirnov, αρχικά για να ελέγξουμε την κανονικότητα των δεδομένων και έπειτα εφόσον τα δεδομένα είναι κανονικά με p-value μεγαλύτερο του 0,05 μπορούμε να πραγματοποιήσουμε τον έλεγχο συσχέτισης.

Όπως εύκολα μπορούμε να διαπιστώσουμε από τους πίνακες συσχέτισης (Πίνακας 4.16 και Πίνακας 4.17) αλλά και από τους γραφικούς ελέγχους (Εικόνα 4.5 και Εικόνα 4.6) η ολική τεστοστερόνη έχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση (αρνητική) με επίπεδο σημαντικότητας 5% με το βάρος των παιδιών, και όπως είναι φανερό υπάρχει μεγαλύτερη κατ' απόλυτο συσχέτιση μεταξύ του FAI και του βάρους των παιδιών.

Πίνακας 4. 16. Συσχέτιση του βάρους των νεογνών με την ολική τεστοστερόνη.			
		ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΒΑΡΟΣ
ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.239
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.091
	N	51	51
ΒΑΡΟΣ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.239	1
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.091	.
	N	51	51

Πίνακας 4. 17. Συσχέτιση του βάρους των νεογνών με τον παράγοντα FAI.			
		ΒΑΡΟΣ	FAI
ΒΑΡΟΣ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.334*
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.016
	N	51	51
FAI	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.334*	1
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.016	.
	N	51	51

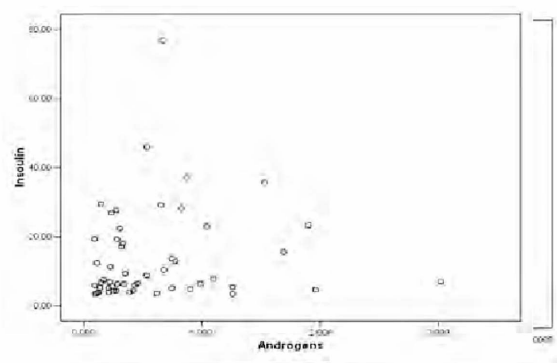


Εικόνα 4. 5. Βάρος νεογνών και ανδρογόνα. **Εικόνα 4. 6.** Βάρος νεογνών και παράγοντας FAI.

Για να ελέγξουμε αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλίνη και στα ανδρογόνα (ολική τεστοστερόνη και FAI) καθώς και με το βάρος των νεογνών, εκτελούμε έναν έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για να ελέγξουμε την κανονικότητα των δεδομένων και έπειτα αν τα δεδομένα είναι κανονικά μπορούμε να πραγματοποιήσουμε τον παραμετρικό έλεγχο συσχέτισης.

Πίνακας 4. 18. Συσχέτιση της ινσουλίνης με τα ανδρογόνα και τον παράγοντα FAI.

		ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	0.086
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.545
	N	52	52
ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	0.086	1
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.545	.
	N	52	52

**Εικόνα 4. 7.** Ανδρογόνα και ινσουλίνη.**Εικόνα 4. 8.** Παράγοντας FAI και ινσουλίνη.

Από τον πίνακα συσχέτισης (**Πίνακας 4.18**) καθώς και από τους γραφικούς ελέγχους (**Εικόνα 4.7** και **Εικόνα 4.8**) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ινσουλίνης και των ανδρογόνων (τεστοστερόνη και FAI), ούτε ανάμεσα στην ινσουλίνη και το βάρος των νεογνών.

Για να ελέγξουμε τη συσχέτιση του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη με τα ανδρογόνα (τεστοστερόνης και FAI) και το βάρος των παιδιών, εκτελούμε έναν έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για να ελέγξουμε την κανονικότητα των δεδομένων και έπειτα επειδή τα δεδομένα είναι κανονικά μπορούμε να πραγματοποιήσουμε τον έλεγχο συσχέτισης που χρησιμοποιείται για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή.

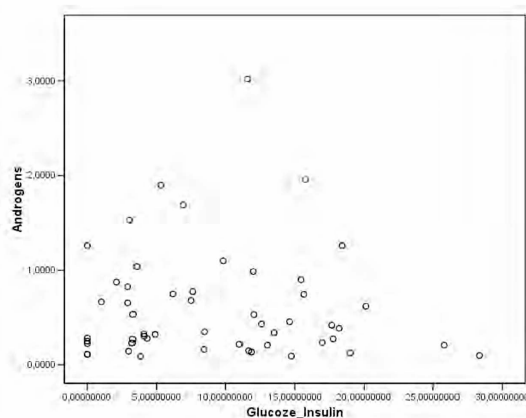
Πίνακας 4. 19. Συσχέτιση λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη με τα ανδρογόνα.			
		ΓΛΥΚΟΖΗ / ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ
ΓΛΥΚΟΖΗ/ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	-0.032
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.823
	N	52	52
ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	-0.032	1
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.823	.
	N	52	52

Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση (θετική) σε επίπεδο 5% υπάρχει ανάμεσα στο FAI και στο λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνης (**Πίνακας 4.20** και **Εικόνα 4.11**). Ενώ δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη και των ανδρογόνων(**Πίνακας 4.19** και **Εικόνα 4.9**), είτε με το βάρος των νεογνών (**Πίνακας 4.21** και **Εικόνα 4.10**).

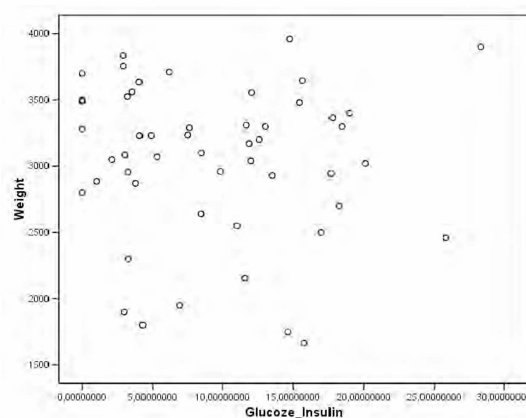
Πίνακας 4. 20. Συσχέτιση λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη με τον παράγοντα FAI.			
		ΓΛΥΚΟΖΗ/ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ FAI
ΓΛΥΚΟΖΗ/ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	0.138
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	.	0.328
	N	52	52
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ FAI	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	0.138	1
	SIGNIFICANT (2-TAILED)	0.328	.
	N	52	52

Πίνακας 4. 21. Συσχέτιση λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη με το βάρος των μεογνών.

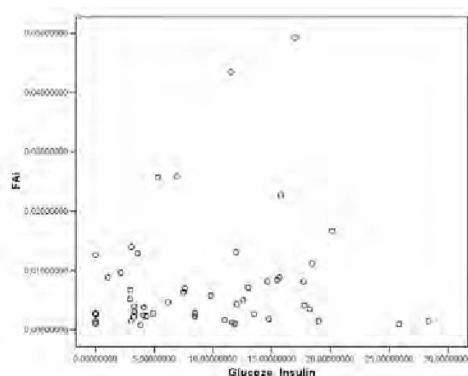
		ΓΛΥΚΟΖΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	/ΒΑΡΟΣ
ΓΛΥΚΟΖΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	1	0.138
	SIGNIFICANT (2- TAILED)	.	0.328
	N	52	52
ΒΑΡΟΣ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	0.138	1
	SIGNIFICANT (2- TAILED)	0.328	.
	N	52	52



Εικόνα 4. 9. Ανδρογόνα και λογος γλυκόζης προς ινσουλίνη.



Εικόνα 4. 10. Ανδρογόνα και λογος γλυκόζης προς ινσουλίνη.



Εικόνα 4. 11. Λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη και παράγοντας FAI.

Τέλος θέλουμε να ελένξουμε αν το ποσοστό των γυναικών που είναι υπέρβαρες πάσχουν από υπερανδρογοναιμία. Χωρίσαμε πάλι το δείγμα μας σε 2 ομάδες γυναίκες ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος τους. Δηλαδή, σε μία ομάδα τοποθετήθηκαν οι γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος μικρότερο από 25 και στην άλλη ομάδα τις γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 25.

Πίνακας 4. 22. Υπερανδρογοναιμικές γυναίκες και το bmi τους.

ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΔΜΣ	ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΔΜΣ
0,875	22,04	0,9	22,22
0,746	22,1	3,02	27,66
0,826	25,34	0,68	28,58
1,26	29,58	1,96	29,35
0,75	20,94	0,655	21,19
1,53	24,39	1,1	28,44
1,9	24,52	0,775	20,31
0,667	18,34	,69	29,41
0,986	25,69	1,26	17,78
1,04	34,58		

Χρησιμοποιήσαμε τις γυναίκες αυτές που το bmi τους είναι μεγαλύτερο από 25, γιατί αυτό είναι το όριο που δείχνει ότι η γυναίκα αυτή είναι παχύσαρκη. Έτσι από το σύνολο των γυναικών που είναι παχύσαρκες, το 45% είναι υπερανδρογοναιμικές όπως φαίνεται από τα δεδομένα (Πίνακας 4.22).

4.2.2.3 ΣΥΝΟΨΗ

Από τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, αποδείχτηκε πως η ηλικία των έγκυων γυναικών σχετίζεται με τα ανδρογόνα καθώς επίσης και με τον παράγοντα FAI με αρνητική συσχέτιση, μόνο για τις γυναίκες που η ηλικία τους υπερβαίνει τα 35 χρόνια. Το βάρος των νεογνών δεν έχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την τεστοστερόνη αλλά σχετίζεται αρνητικά με τον παράγοντα FAI. Επίσης, στους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν, όσον αφορά την ινσουλίνη, δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της ούτε με την τεστοστερόνη, ούτε με τον παράγοντα FAI. Τέλος, ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη σχετίζεται στατιστικώς σημαντικά μόνο με τον παράγοντα FAI, όπου υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.

4.2.3. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΚΡΙΣΕΙΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.

4.2.3.1. ΓΕΝΙΚΑ

Στην τρίτη ανάλυση τα δεδομένα μας περιλαμβάνουν γυναίκες που πάσχουν από πολυκυστικές ωοθήκες, τις ασθενείς δηλαδή και άλλες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο αυτό και ονομάζονται μάρτυρες. Το δείγμα μας αποτελείται από 104 γυναίκες συνολικά. Η ομάδα των γυναικών που πάσχει από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται ως PCOS, ενώ οι γυναίκες που δεν νοσούν από το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζονται ως CONTROLS.

Τα δεδομένα αυτά περιέχουν τις μετρήσεις από δείκτες οστεοπόρωσης, τομέας ο οποίος πιστεύεται ότι έχει μεγάλη σχέση με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Επίσης περιέχονται χαρακτηριστικά των γυναικών που εξετάστηκαν στην προηγούμενη ανάλυση, όπως το ύψος, το βάρος, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, οι μετρήσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, καθώς επίσης και ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη. Θέλουμε να ελένξουμε την συνάφεια των χαρακτηριστικών αυτών με τους δείκτες οστεοπόρωσης.

4.2.3.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αρχικά θα παρουσιαστούν οι δείκτες οστεοπόρωσης καθώς και ένας συνοπτικός χαρακτηρισμός για τον κάθε δείκτη. Οι δείκτες οστεοπόρωσης αναφέρονται με τις αγγλικές τους ονομασίες και οι μεταφράσεις τους είναι οι εξείς, osteocalcine: οστεοκαλσίνη, osteoprotegerin: οστεοπροτεγερίνη, Ca: ασβέστιο, PTH: παραθορμόνη, P: Φώσφορος, VIT D1-25: 1,25 βιταμίνη D, Tprotein: ολικές πρωτεΐνες και RANKL δεν έχει μετάφραση.

Πιο συγκεκριμένα, η οστεοπροτεγερίνη (OPG) είναι μία κυτοκίνη η οποία μπορεί να αναστείλει την παραγωγή καποιων ειδών οστικών κυττάρων. Η οστεοκαλσίνη είναι η δραστική μορφή της βιταμίνης K που είναι υπεύθυνη για την καρβοξυλίωση της πρωτεΐνης των οστών. Η οστεοκαλσίνη ρυθμίζει την ανταλλαγή του ασβεστίου στα οστά, είναι ένας αναβολικός δείκτης για το οστό που εκφράζει το εάν το κύτταρο είναι συμπαγές. Η Gla_osteocalcin είναι τύπος οστεοκαλσίνης που εκφράζει κάποια κατάλοιπα. Η παραθορμόνη (PTH) παράγεται στους παραθυρεοειδείς αδένες. Η δράση της αυξάνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα.

Η ινσουλίνη ασκεί σημαντική επίδραση στον μεταβολισμό καθώς και στο αγγειακό σύστημα του σώματος. Η ινσουλίνη προκαλεί την απορρόφηση της γλυκόζης του αίματος από τα κύτταρα. Η γλυκόζη είναι πηγή ενέργειας και μεταβολίτης του οργανισμού καθώς επίσης και ο πιο σημαντικός υδατάνθρακας στην βιολογία.

Ο δείκτης RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor K BLingand) αποτελεί σημαντικό μόριο στο μεταβολισμό των οστών. Η υπερβολική παραγωγή του μορίου αυτού εμπλέκεται σε μια ποικιλία εκφυλιστικών οστικών ασθενειών, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Οι πρωτεΐνες είναι οργανικές ενώσεις αμινικών οξέων οργανωμένα σε γραμμική αλυσίδα, τα οποία ενώνονται με πεπτιδικούς δεσμούς μεταξύ καρβοξυλικών και αμινικών ομάδων. Αποτελούν σημαντικό κομμάτι του οργανισμού, αφού συμμετέχουν σε κάθε αντίδραση μέσα στα κύτταρα.

Το ασβέστιο είναι το πιο κοινό μεταλλικό στοιχείο στο ανθρώπινο σώμα. Περίπου το 99% του ασβεστίου στο σώμα βρίσκεται στα κόκκαλα και τα δόντια, ενώ το άλλο 1% βρίσκεται στο αίμα και το μαλακό ιστό. Τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και το υγρό που περιβάλλει τα κύτταρα πρέπει να διατηρηθούν μέσα σε ένα πολύ μικρό εύρος συγκέντρωσης για την ομαλή φυσιολογική λειτουργία. Οι επαρκείς προσλήψεις του ασβεστίου είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της υγείας των οστών και του κινδύνου σπασίματος ή οστεοπόρωσης. Οι φυσιολογικές λειτουργίες του ασβεστίου είναι τόσο ζωτικής σημασίας στην επιβίωση ώστε το σώμα θα αφαιρέσει τα μεταλλικά άλατα από το οστό για να διατηρήσει τα κανονικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι ανεπαρκής. Κατά συνέπεια, το επαρκές ασβέστιο στη διατροφή είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στη διατήρηση ενός υγιούς σκελετού.

Ο φώσφορος είναι ένα απαραίτητο μεταλλικό στοιχείο το οποίο απαιτείται από κάθε κύτταρο στο σώμα για να λειτουργήσει σωστά. Το μεγαλύτερο μέρος του φωσφόρου στο σώμα βρίσκεται με τη μορφή φωσφορικών ιόντων $(PO_4)^{3-}$. Περίπου το 85% του φωσφόρου στο σώμα βρίσκεται στα οστά.

Θέλουμε να συγκρίνουμε τις λεπτόσωμες γυναίκες (δείκτης μάζας σώματος μικρότερος του 25) που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με τις λεπτόσωμες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο.

Πίνακας 4. 23. Έλεγχος για την κανονικότητα των δεδομένων.										
	GLA- ΟΣΤΕΟ ΚΑΛΣΙ ΝΗ	ΠΑΡ ΑΘΟ ΡΜΟ ΝΗ	ΟΣΤ ΕΟΚ ΑΛΣ ΙΝΗ	ΙΝΣΟ ΥΛΙ ΝΗ	ΑΣ ΒΕΣ ΤΙΟ	ΦΩΣ ΦΟΡ ΟΣ	ΟΛΙ ΚΕΣ ΠΡΩ ΤΕΙΝ ΕΣ	VIT D- 125	RAN KL	ΟΣΤΕ ΟΙΠ ΟΤΕΓ ΕΡΙΝ Η
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	24.109	24.63	5.23	8.31	9.83	3.96	8.16	31.54	0.29	4.01
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣ Η	24.1	24.63	2.23	4,74	0.43	0.55	0.57	7.59	0.38	1.54
KOLMOG ORON- SMIRNOV Z	1.426	0.676	0.76	1.278	0.78	0.895	1.19	0.838	2.112	0.796
SIGNIFICA NT (2- TAILED)	0.34	0.751	0.60	0.076	0.57	0.4	0.118	0.484	0.00	0.550
N	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48

Πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov για να εξακριβωθεί η κανονικότητα των δεδομένων (Πίνακας 4.23). Έπειτα παρουσιάζεται ο πίνακας συσχέτισης (Πίνακας 4.24) των δεικτών οστεοπόρωσης που αναφέρθηκαν, για το κατά πόσο σχετίζονται με τους υπόλοιπους δείκτες οστεοπόρωσης καθώς επίσης και τις στατιστικές διαφορές που προκύπτουν ανάμεσα στις 2 ομάδες, των ασθενών και των μαρτύρων. Οι δείκτες οστεοπόρωσης αναφέρονται με τις αγγλικές τους ονομασίες και οι μεταφράσεις τους είναι ο εξής, osteocalcine: οστεοκαλσίνη, osteoprotegerin: οστεοπρωτογερίνη, P: Φώσφορος, VIT D1-25: 1,25 βιταμίνη D, Tprotein: ολικές πρωτεΐνες και RANKL δεν έχει μετάφραση.

Οι στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις και οι γραφικοί τους έλεγχοι (Εικόνα 4.12.b, έως Εικόνα 4.17.b) σε ασθενείς, είναι οι εξής:

α) Η Gla_οστεοκαλσίνη με την οστεοκαλσίνη έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.425

β) Η παραθορμόνη με την 1,25 βιταμίνη D έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.509

γ) Το ασβέστιο και ο φώσφορος έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 4.83

δ) Το ασβέστιο με την 1,25 βιταμίνη D έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.469

ε) Ο φώσφορος με την οστεοπροτεγερίνη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.419

Πίνακας 4. 24. Συσχετίσεις των δεικτών οστεοπόρωσης για ασθενείς και μάρτυρες.

MARTYPES	PEARSON	SIGNIFICANT (2-TAILED)
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ-ΦΩΣΦΟΡΟΣ	-0.468	0.024
ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ-ΑΣΒΕΣΤΙΟ	0.541	0.011
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ-RANKL	0.419	0.047
ΑΣΘΕΝΕΙΣ GLA_ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ-ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ	-0.425	0.034
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ-BITAMINH D	-0.509	0.009
ΑΣΒΕΣΤΙΟ-ΦΩΣΦΟΡΟΣ	-0.483	0.014
ΟΣΤΕΟΠΡΩΤΕΓΕΡΙΝΗ-ΦΩΣΦΟΡΟΣ	0.419	0.037
ΑΣΒΕΣΤΙΟ-BITAMINH D	0.469	0.028

Οι στατιστικώς σημαντικές συσχέτισεις καθώς και οι γραφικοί έλεγχοι στις ασθενείς (**Εικόνες** 4.12.,4.14., 4.16, 4.18., 4.20., και 4.22.) είναι οι εξής:

α) Η Gla_οστεοκαλσίνη με την οστεοκαλσίνη έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.425

β) Η παραθορμόνη με την 1,25 βιταμίνη D έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.509

γ) Το ασβέστιο και ο φώσφορος έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 4.83

δ) Το ασβέστιο με την 1,25 βιταμίνη D έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.469

ε) Ο φώσφορος με την οστεοπροτεγερίνη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.419

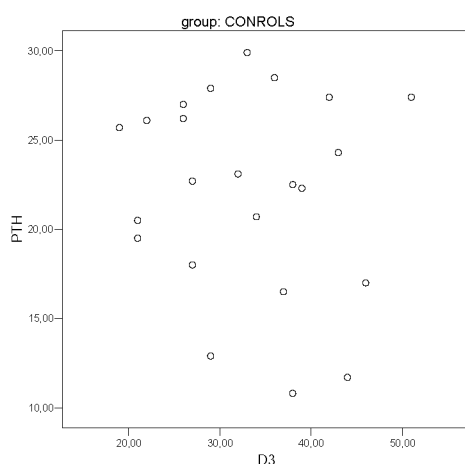
Ενώ για τις μάρτυρες οι στατιστικώς σημαντικές συσχέτισεις (**Εικόνες** 4.13., 4.15., 4.17., 4.19., 4.21., και 4.23.)είναι οι εξής :

α) Η παραθορμόνη με το φώσφορο έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.468

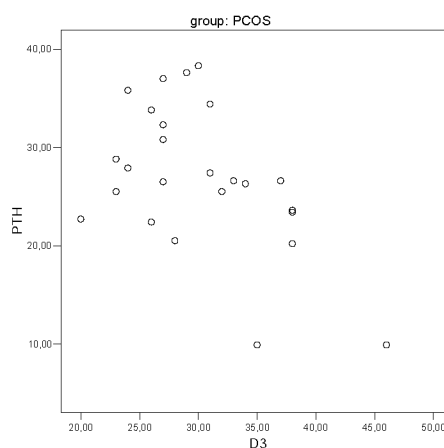
β) Η οστεοκαλσίνη με το ασβέστιο έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.541

γ) Η ινσουλίνη με το RANKL έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.419

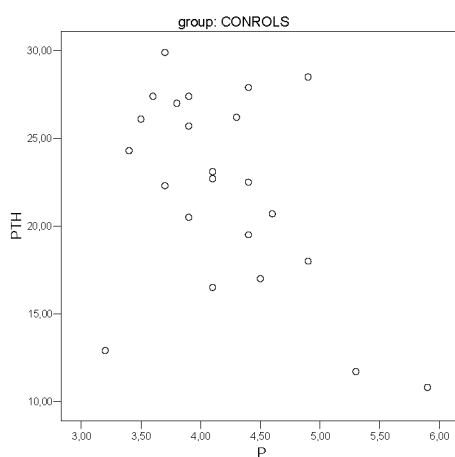
Παρουσιάζονται και οι γραφικοί έλεγχοι για ευκολότερη σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ των 2 ομάδων:



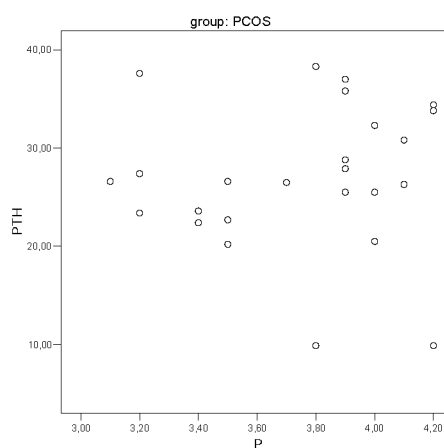
Εικόνα 4. 12. Παραθορμόνη και 1,25 βιταμίνη D για μάρτυρες.



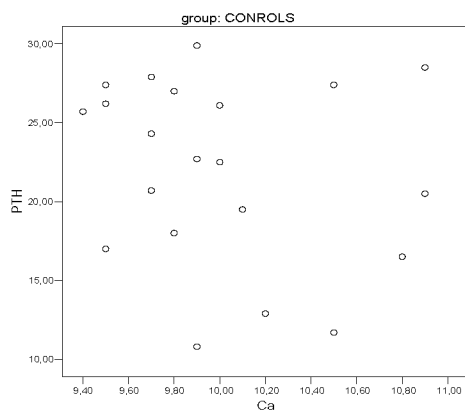
Εικόνα 4. 13. Παραθορμόνη και 1,25 βιταμίνη D για ασθενείς.



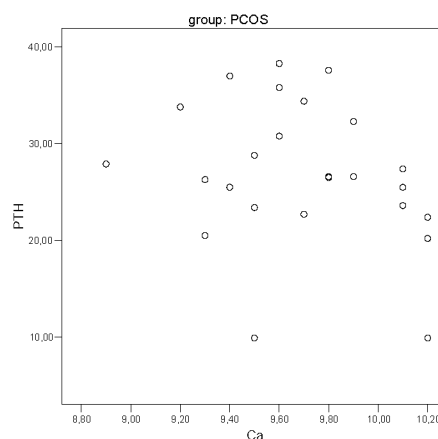
Εικόνα 4. 14. Παραθορμόνη και φώσφορος για μάρτυρες.



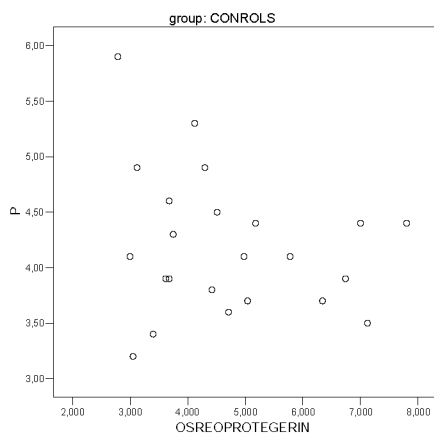
Εικόνα 4. 15. Παραθορμόνη και φώσφορος για ασθενείς.



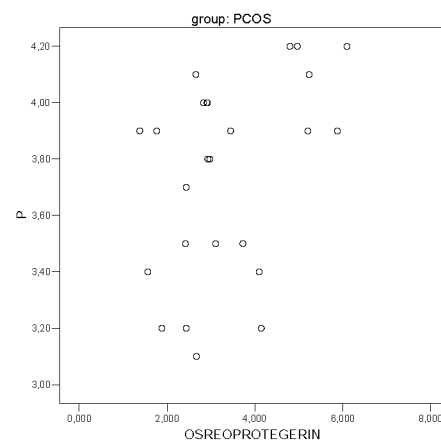
Εικόνα 4. 16. Παραθορμόνη και ασβέστιο για μάρτυρες.



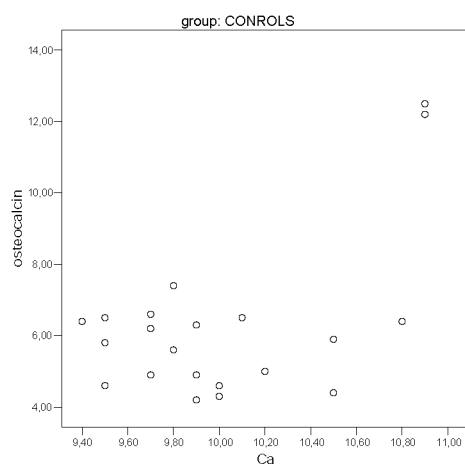
Εικόνα 4. 17. Παραθορμόνη και ασβέστιο για ασθενείς.



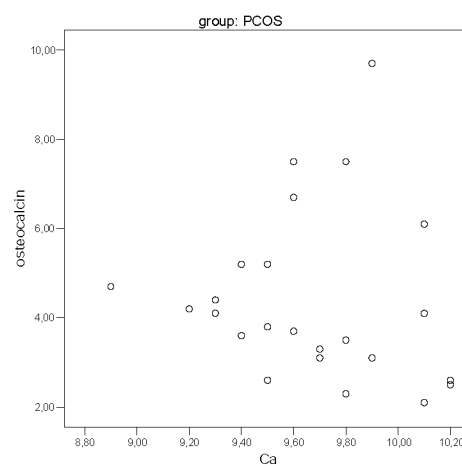
Εικόνα 4. 18. Φώσφορος οστεοπρωτογερίνη για μάρτυρες.



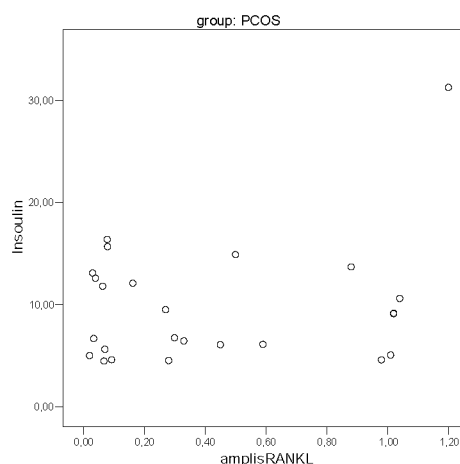
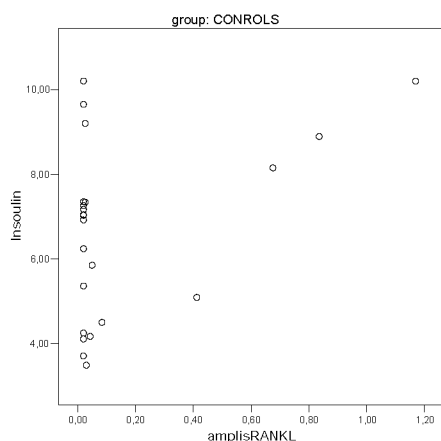
Εικόνα 4. 19. Φώσφορος οστεοπρωτογερίνη για ασθενείς.



Εικόνα 4. 20. Οστεοκαλσίνη και ασβέστιο για μάρτυρες.



Εικόνα 4. 21. Οστεοκαλσίνη και ασβέστιο για μάρτυρες.



Εικόνα 4. 22. Ινσουλίνη και RANKL για μάρτυρες. **Εικόνα 4. 23.** Ινσουλίνη και RANKL για ασθενείς.

Έπειτα, θέλουμε να συγκρίνουμε τις παχύσαρκες γυναίκες (δείκτης μάζας σώματος>25) που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με τις παχύσαρκες μάρτυρες. Παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της κάθε μεταβλητής, και πραγματοποιείται έλεγχος Kolmogorov-Smirnov (**Πίνακας 4.25**) και τέλος παρουσιάζεται ο πίνακας συσχετίσεων (**Πίνακας 4.26**) καθώς και οι γραφικοί έλεγχοι (**Εικόνα 4.18**, έως **Εικόνα 4.25**) για τις στατιστικές σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας 4. 25. Αριθμητικά χαρακτηριστικά των δεικτών οστεοπόρωσης και έλεγχος κανονικότητας.				
	N	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	SIGNIFICANT (2-TAILED)
GLA-ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ	54	21.968	16.557	0.001
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ	54	46.7898	14.083	0.300
ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ	54	5.316	1.734	0.433
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	54	16.910	8.293	0.030
ΑΣΒΕΣΤΙΟ	54	10.122	0.468	0.907
ΦΩΣΦΟΡΟΣ	54	3.840	0.581	0.814
ΟΛΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	54	7.984	0.350	0.726
ΓΛΥΚΟΖΗ	54	93.673	8.473	0.676
VIT D-125	54	28.425	6.643	0.636
RANKL	54	0.390	0.355	0.027
ΟΣΤΕΟΠΡΩΤΕΓΕΡΙΝΗ	54	3.212	1.261	0.644

Οι στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις διαφέρουν από ασθενείς σε μάρτυρες (Πίνακας 4.26), πιο συγκεκριμένα, στις μάρτυρες (Εικόνες 4.24., 4.26., 4.28., 4.30., 4.32., 4.34., 4.36., και 4.38.) υπάρχουν οι εξής:

α) Η Gla_οστεοκαλσίνη με την οστεοπροτεγερίνη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.557.

β) Το ασβέστιο με το φώσφορο έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.546

γ) Ο φώσφορος με τη γλυκόζη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.409.

δ) Η γλυκόζη με το RANKL έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.441.

Πίνακας 4. 26. Στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις όλων των μεταβλητών.			
		ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ PEARSON	SIGNIFICANT (2-TAILED)
ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΟΣΤΕΟΠΡΩΤΕΓΕ ΡΙΝΗ- GLA_ΟΣΤΕΟΚΑΛ ΣΙΝΗ	0.557	0.002
	ΑΣΒΕΣΤΙΟ- ΦΩΣΦΟΡΟΣ	0.546	0.002
	ΦΩΣΦΟΡΟΣ- ΓΛΥΚΟΖΗ	0.409	0.409
	ΓΛΥΚΟΖΗ- RANKL	0.441	0.170
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	GLA_ΟΣΤΕΟΚΑΛ ΣΙΝΗ-ΟΛΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	-0.422	0.040
	ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ- ΦΩΣΦΟΡΟΣ	-0.432	0.031
	ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ- ΑΣΒΕΣΤΙΟ	0.397	0.050
	ΑΣΒΕΣΤΙΟ- ΟΛΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	0.414	0.044

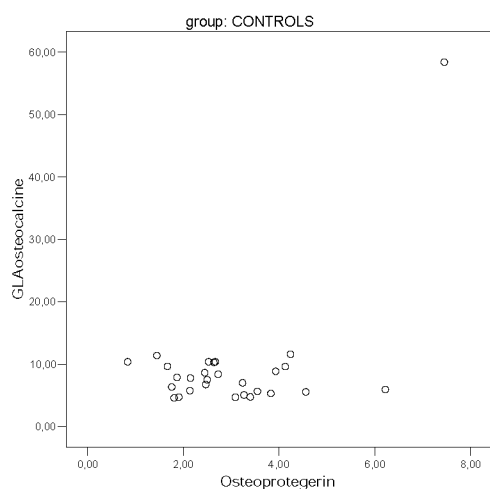
Στις ασθενείς οι στατιστικώς σημαντικές συσχέτισεις (Πίνακας 4.26 και Εικόνες 4.25., 4.27., 4.29. 4.31., 4.33., 4.35., 4.37., και 4.39) είναι οι εξής:

α) Η Gla_οστεοκαλσίνη με τις ολικές πρωτεΐνες έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.422.

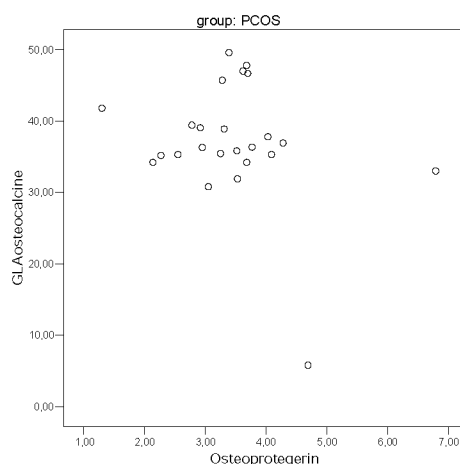
β) Ο φώσφορος με την παραθορμόνη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.432.

γ) Το ασβέστιο με την ινσουλίνη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.397.

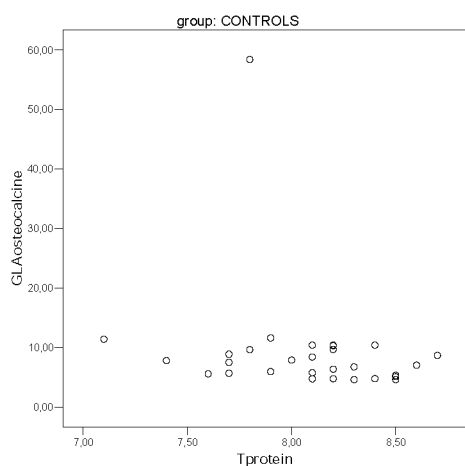
δ) Το ασβέστιο με τις ολικές πρωτεΐνες έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.414.



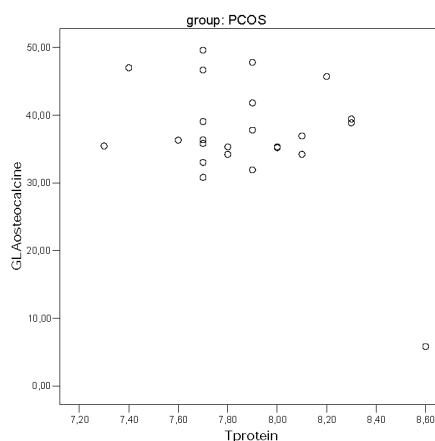
Εικόνα 4. 24. Gla_οστεοκαλσίνη και οστεοπρωτογερίνη για μάρτυρες.



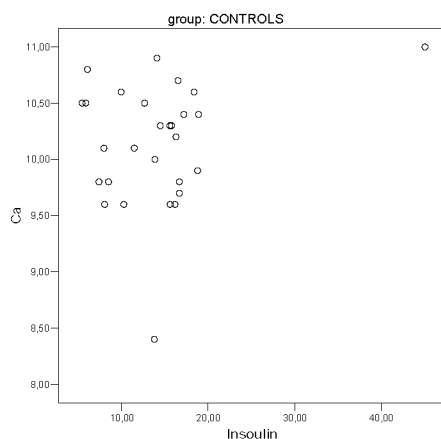
Εικόνα 4. 25. Gla_οστεοκαλσίνη και οστεοπρωτογερίνη για ασθενείς.



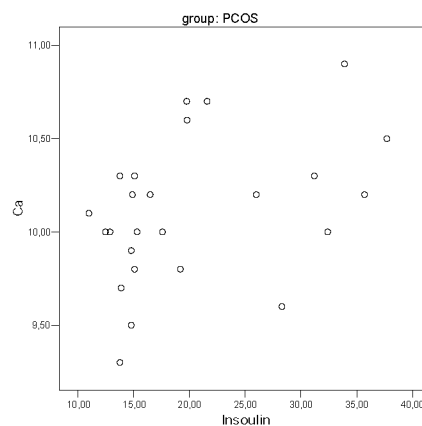
Εικόνα 4. 26. Gla_οστεοκαλσίνη και ολικές πρωτεΐνες για μάρτυρες.



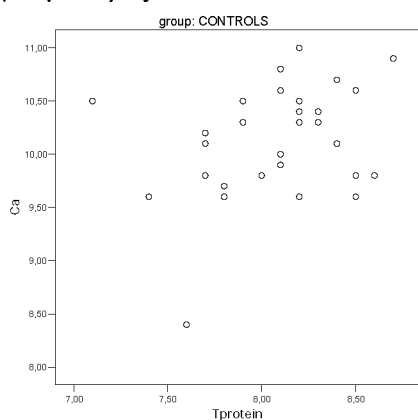
Εικόνα 4. 27. Gla_οστεοκαλσίνη και ολικές πρωτεΐνες για ασθενείς.



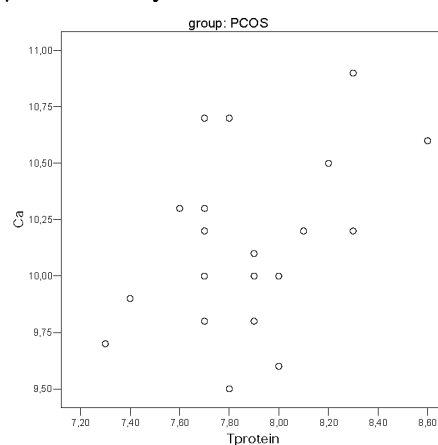
Εικόνα 4. 28. Ασβέστιο και ινσουλίνη για μάρτυρες.



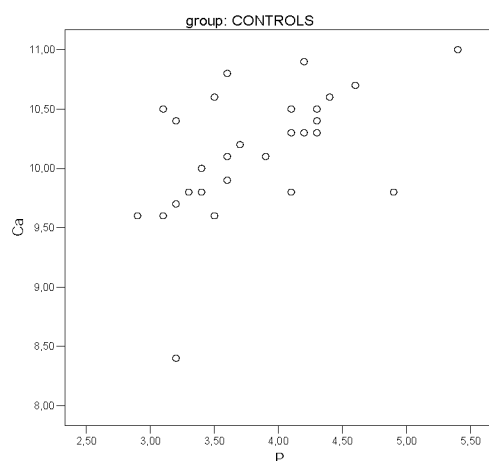
Εικόνα 4. 29. Ασβέστιο και ινσουλίνη για ασθενείς.



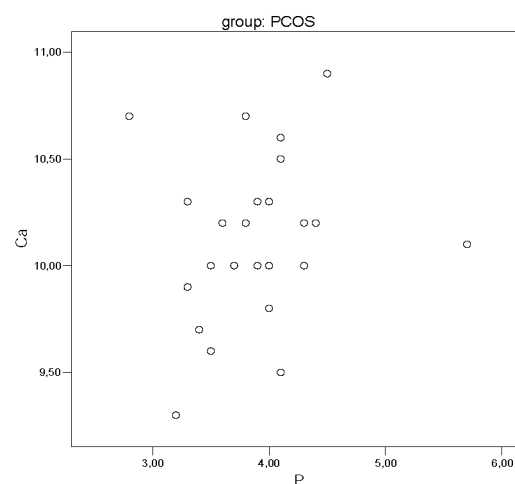
Εικόνα 4. 30. Ασβέστιο και ολικές πρωτεΐνες για μάρτυρες.



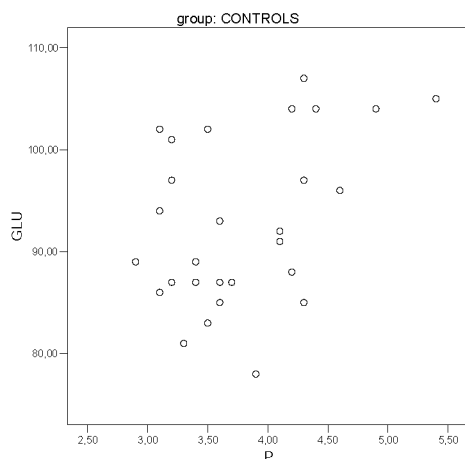
Εικόνα 4. 31. Ασβέστιο και ολικές πρωτεΐνες για ασθενείς.



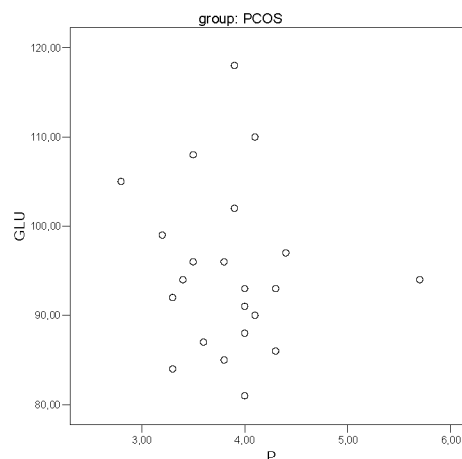
Εικόνα 4. 32. Ασβέστιο και φώσφορος για μάρτυρες.



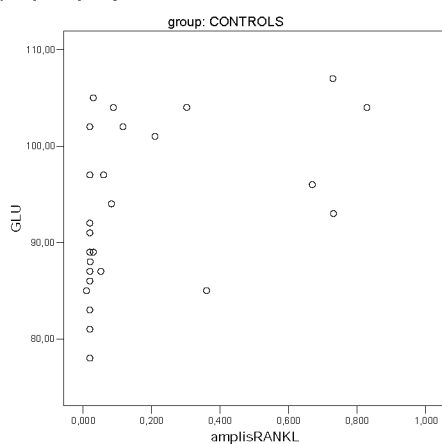
Εικόνα 4. 33. Ασβέστιο και φώσφορος για ασθενείς.



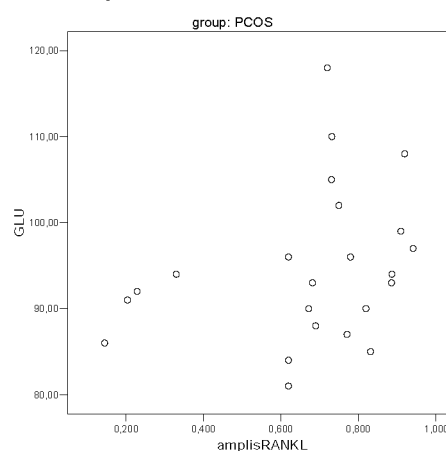
Εικόνα 4. 34. Γλυκόζη και φώσφορος για μάρτυρες.



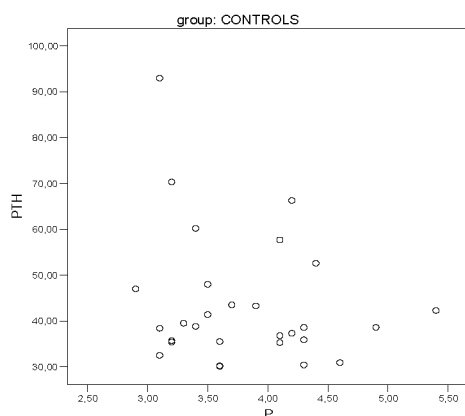
Εικόνα 4. 35. Γλυκόζη και φώσφορος για ασθενείς.



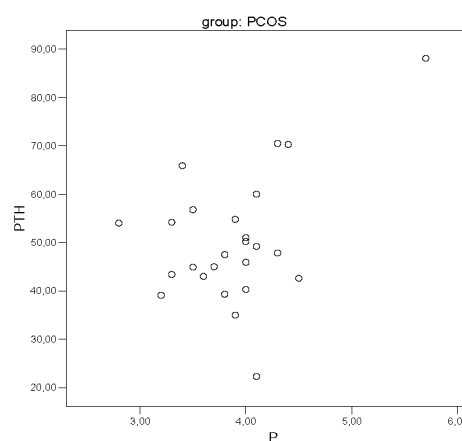
Εικόνα 4. 36. Ασβέστιο και RANKL για μάρτυρες.



Εικόνα 4. 37. Ασβέστιο και RANKL για ασθενείς.



Εικόνα 4. 38. Παραθορμόνη και φώσφορος για μάρτυρες.



Εικόνα 4. 39. Παραθορμόνη και φώσφορος για ασθενείς.

Επίσης παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του λόγου της Gla-οστεοκαλσίνης προς την οστεοκαλσίνη (Πίνακας 4.27) για τις γυναίκες που πάσχουν από πολυκυστικές ωοθήκες και για τις μάρτυρες.

Πίνακας 4. 27. Χαρακτηριστικά το λόγου GLA-οστεοκαλσίνης προς την οστεοκαλσίνη

	N	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
CONTROL	52	1.597	1.454
PCOS	52	10.085	4.505

Τέλος θέλουμε να ελέγξουμε τα χαρακτηριστικά των γυναικών όπως ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, ινσουλίνη, καθώς και ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη για τη συσχέτισή τους με τους δείκτες οστεοπόρωσης οστεοκαλσίνη, οστεοπροτεγερίνη, RANKL, Gla_οστεοκαλσίνη, παραθορμόνη και 1,25 βιταμίνη D.

Παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μεταβλητών και έπειτα γίνεται έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov (**Πίνακας 4.28**) για να εξακριβωθεί η κανονικότητα των δεδομένων και τέλος παρουσιάζεται ο πίνακας συσχετίσεων (**Πίνακας 4.29**) καθώς και οι γραφικοί έλεγχοι για τις στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας 4. 28. Έλεγχος Kolmogorov-Smirnov				
	N	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	SIGNIFICANT (2-TAILED)
ΗΛΙΚΙΑ	100	26.230	5.082	0.514
ΥΨΟΣ	100	1.650	0.055	0.046
ΒΑΡΟΣ	100	65.868	12.073	0.024
ΔΜΣ(BMI)	100	24.191	4.449	0.001
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	100	13.041	15.818	0.000
ΓΛΥΚΟΖΗ	100	90.071	26.113	0.001
ΓΛΥΚΟΖΗ/ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	100	13.061	7.652	0.721
GLA-ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ	100	23.604	16.202	0.000
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ	100	36.334	15.965	0.350
ΟΣΤΕΚΑΛΣΙΝΗ	100	5.258	1.989	0.725
RANKL	99	0.363	0.379	0.000
ΟΣΤΕΟΠΡΟΤΕΓΕΡΙΝΗ	98	3.653	1.423	0.179
VIT D-125	102	29.931	7.256	0.259

Οι στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις (Εικόνες 4.41., 4.42., 4.43., 4.44., 4.45., αι 4.46.) ανάμεσα σε αυτές τις 2 ομάδες είναι οι εξής:

α) Το bmi (δείκτης μάζας σώματος) με την Gla_οστεοκαλσίνη έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.368.

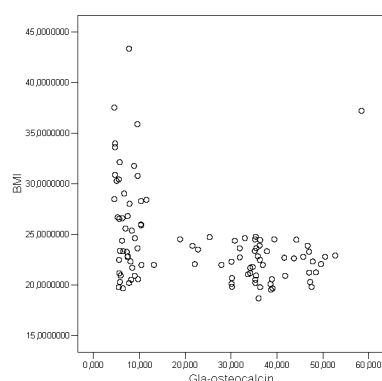
β) Το bmi με την παραθορμόνη έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.314.

γ) Το bmi με το δείκτη RANKL έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.251.

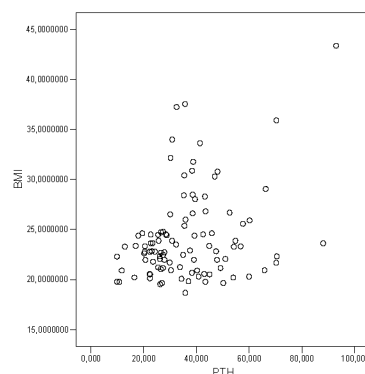
δ) Το bmi με την οστεοπροτεγερίνη έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.21.

ε) Το bmi με την 1,25 βιταμίνη D έχουν αρνητική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.203.

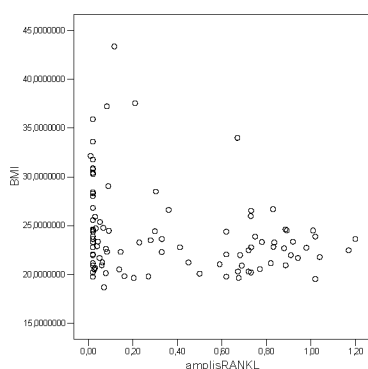
στ) Ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη με το RANKL έχουν θετική γραμμική συσχέτιση με συντελεστή Pearson 0.198.



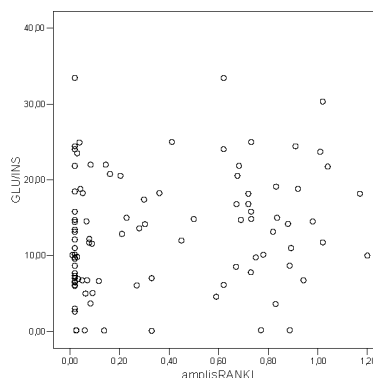
Εικόνα 4. 40. Bmi και Gla_οστεοκαλσίνη.



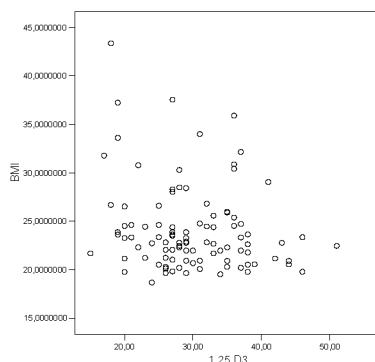
Εικόνα 4. 41. Bmi και παραθορμόνη..



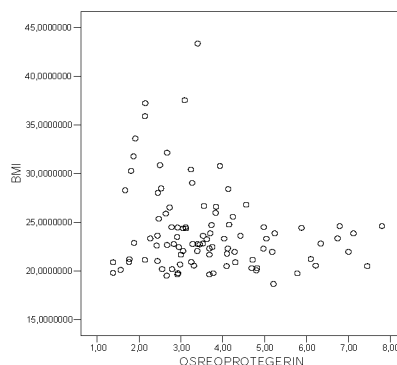
Εικόνα 4. 42. Bmi και RANKL.



Εικόνα 4. 43. Λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνης και RANKL.



Εικόνα 4. 44. Bmi και 1,25 βιταμίνη D.



Εικόνα 4. 45. Bmi και οστεοπροτογερίνη.

4.3. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται χρήση των στατιστικών μεθόδων που αναλυθήκαν ευρέως στο τρίτο κεφάλαιο, ώστε να βρεθεί τυχόν συσχέτιση, ανάμεσα σε κάποια χαρακτηριστικά και στην παθογένεια του συνδρόμου. Παρουσιάζονται τρεις στατιστικές αναλύσεις, τα δεδομένα τους και τα αποτελέσματά τους σε πίνακες καθώς και σε γραφική μορφή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην πρώτη ανάλυση, έγινε έλεγχος αποτελεσματικότητας σε 3 ομάδες γυναικών κάθε μια από τις οποίες εξετάστηκε για 1 από τα 3 φάρμακα το Gynofen το Yasmin και το Glucophage (metformine). Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι μόνο το τρίτο φάρμακο επιφέρει διαφορά στις μετρήσεις με το πέρασμα του χρόνου, το Glucophage δηλαδή, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στο σύνδρομο των πολυμικροθυλακικών ωοθηκών.

Στην επόμενη ανάλυση, εξετάστηκε μια ομάδα γυναικών στην περίοδο της εγκυμοσύνης τους. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ηλικία των γυναικών σχετίζεται αρνητικά με την ολική τεστοστερόνη καθώς και με τον παράγοντα FAI, αλλά μόνο όσον αφορά τις γυναίκες με ηλικία άνω των 35 ετών. Η ολική και η ελεύθερη τεστοστερόνη καθώς και ο παράγοντας FAI έχουν αρνητική συσχέτιση με το βάρος των νεογνών. Η ινσουλίνη δε συσχετίζεται με την τεστοστερόνη, με τον παράγοντα FAI και με το βάρος των νεογνών. Ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη σχετίζεται θετικά με τον παράγοντα FAI, αλλά δεν σχετίζεται με την τεστοστερόνη και με το βάρος των νεογνών. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι το 45% των γυναικών που είναι παχύσαρκες (έχουν δείκτη μάζας σώματος πάνω από 25) είναι και υπερανδρογοναιμικές.

Στην τρίτη ανάλυση κάνουμε ελέγχους συσχέτισης ανάμεσα στους δείκτες οστεοπόρωσης και χαρακτηριστικά των γυναικών, ώστε να βρούμε διάφορους μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, στον ανθρώπινο οργανισμό πρέπει να τηρείται μια ισοροπία, δηλαδή γίνεται συνέχεια παλίνδρομη σχέση μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών που συσχετίζονται.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αδαμόπουλος Λ., Δαμιανού Χ. και Σβέρικος Α. (1999) *Μαθηματικά και στοιχεία Στατιστικής* Ο.Ε.Δ.Β.
2. Δονάτος Γ. και Χόμπας Β. (1988). *Στατιστικές Μέθοδοι*. Εκδόσεις Σάκκουλας Α. Αθήνα-Κομοτηνή, σελ.186-187.
3. Καραγεώργος Δ. (2001) *Στατιστική Περιγραφική και Επαγωγική*. Εκδόσεις Σαββάλας, Αθήνα.
4. Κιντής Α. (2002) *Σύγχρονη Στατιστική Ανάλυση (Συμβολή στην Επσημονική Έρευνα και στη λήψη αποφάσεων)*. Εκδόσεις Gutenberg, Αθήνα.
5. Κουτροβέλη Ι. (1999) *Στατιστικές Μέθοδοι*. Εκδόσεις Συμμετρία, Πάτρα.
6. Κρεατσάς Γ. (2001) *Γυναικολογία και μαιευτική της νεαρής ηλικίας*: Εμβρυολογία του Γεννητικού Συστήματος στο Θήλυ άτομο, Ανδρογόνα και εφηβεία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα σελ. 8-11 και 253-259.
7. Λώλης Δ. (1995) *Γυναικολογία και μαιευτική: Διαταραχές της έμμηνης ρύσεως*. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα σελ. 194-196.
8. Μπατρίνος Μ. (1999) *Σύγχρονη Ενδοκρινολογία: Ωθήκες*. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης σελ. 364-397 και 453-462.
9. Παπαϊωάννου Τ. , Φερεντίνος Κ. (2004) *Ιατρική Στατιστική και Στοιχεία Βιομαθηματικών: Τυχαία δείγματα–Περιγραφική Στατιστική–Δειγματικές κατανομές, Στατιστική συμπερασματολογία, Μη παραμετρικά στατιστικά τεστ*. Εκδόσεις Σταμούλης, Αθήνα σελ.103-285.
10. Παπακωσταντίνου Ευάγγελος και Καΐτσας Γ. (1997) *Εφαρμοσμένη Στατιστική*. Βιβλιοεκδοτική Αναστασάκη Αθήνα.
11. Πετρίδης Δ. (2000) *Εφαρμοσμένη Στατιστική*. Εκδοτική Όμηρος, Θεσσαλονίκη.
12. Τσάντας Ν., Μωυσιάδης Χ., Μπαγιάτης Κ. και Χατζηπαντελής Θ. (1999) *Ανάλυση Δεδομένων με τη βοήθεια Στατιστικών Πακέτων*. Εκδόσεις Ζήτη Θεσσαλονίκη.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson, DC, Lasley, BL, Risher, RA, et al (1976). *Transplacental gradients of sex-hormone-binding globulin in human and simian pregnancy*. Clin Endocrinol (Oxf), p.p. 5:657.
2. Bammann, BL, Coulam, CB, Jiang, NS (1980). Total and free testosterone during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 137:293.
3. Berek J. (1999) *Γυναικολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, σελ. 572-573.
4. Berger, NG, Repke, JT, Woodrull, JD. (1984) *Markedly elevated serum testosterone in pregnancy without fetal virilization*. Obstet Gynecol, 63:260.
5. Bilowus, M, Abbassi, V, Gibbons, MD (1986). *Female pseudohermaphroditism in a neonate born to a mother with polycystic ovarian disease*. J Urol, 136:1098.
6. Braunstein, GD, Horton, R. (1985) *Increased maternal serum 3-alpha-17-beta-androstanediol glucuronide concentrations during pregnancy*. Fertil Steril, 44:210.
7. Burger, H, deKrester, D (1981). *The Testis*. Raven, New York.
8. Castracane, VD, Stewart, DR, Gimpel, T, et al (1998). Maternal serum androgens in human pregnancy: early increases within the cycle of conception. Hum Reprod, 13:460.
9. Conte, FA, Gumbach, MM, Ito, Y, et al (1994). *A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom)*. J Clin Endocrinol Metab; 78:1287.
10. Diez d'Aux, RC, Pearson Murphy, BE (1974). *Androgens in the human fetus*. J Steroid Biochem; 5:207.
11. Edman, CD, Toofanian, A, MacDonald, PC, Gant, NF (1981). *Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow*. Am J Obstet Gynecol, 141:1029.
12. Forest, MG, Ances, IG, Tapper, AJ, Migeon, CJ (1971). *Percentage binding of testosterone, androstendione and dihydroisoandrosterone in plasma at the time of delivery*. J Clin Endocrinol Metab, 32:417.
13. Forest, MG, Cathiard, AM (1975). *Pattern of plasma and D4-androstenedione with normal newborns: evidence for testicular activity at birth*. J Clin Endocrinol Metab, 41:977.

14. Gant, NF, Hutchinson, HT, Siiteri, PK, MacDonald, PC (1971). *Study of the metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 111:555.
15. George, FW, Wilson, JD (1978). *Conversion of androgen to estrogen by the human fetal ovary*. J Clin Endocrinol Metab, 47:550.
16. Hensleigh, PA, Carter, RP, Grotjan, HE Jr (1975). *Fetal protection against masculinization with hyperreaction luteinalis and virilization*. J Clin Endocrinol Metab, 40:816.
17. Jewelewicz, R, Perkins, RP, Dyrenfurth, I, Vande Wiele, RL. *Luteomas of pregnancy: a cause for maternal virilization*.
18. Marcello Pagano & Kimberlee Gauvreau (2000) επιμέλεια Ουρανία Δαφνή Εκδοτικός όμιλος ΙΩΝ Εκδόσεις Ελλην Γ. Παρίκιος και ΣΙΑ Ε.Ε. σελ 7-25 και 302-322
19. Mathur, RS, Katikaneni, LD, Garza, D, Moody, LO (1992). *3 alpha-Androstanediol and 3 alpha-androstanediol glucuronide. Maternal and umbilical cord plasma concentrations in normal pregnancy*. J Reprod Med, 37:721.
20. Milewich, L, Gomez-Sanchez, C, Madden, JD, et al (1978). *Dehydroisoandrosterone sulfate in peripheral blood from premenopausal, pregnant and postmenopausal women and men*. J Steroid Biochem, 9:1159.
21. Mizuno, M, Lobotsky, J, Lloyd, CW, et al (1968). *Plasma androstenedione and testosterone during pregnancy and in the newborn*. J Clin Endocrinol Metab, 28:1133.
22. Nagamani, M, Gomez, LG, Garza, J (1982). *In vivo steroid studies in luteoma of pregnancy*. Obstet Gynecol, 59:105S.
23. O' Reilly B. , Bottomley C. and Rymer J. (2005) *Obstetrics and Gynecology*. Obstetric examination. Elsevier Sanders, Toronto p.p. 42-46.
24. Payne, AH, Jaffe, RB (1974). *Androgen formation from pregnenolone sulfate by the human fetal ovary*. J Clin Endocrinol Metab, 39:300.
25. Pearlman, WH, Crepy, O, Murphy, M (1967). *Testosterone-binding levels in the serum of women during the normal menstrual cycle, pregnancy, and the post-partum period*. J Clin Endocrinol Metab, 27:1012.
26. Raeside, JI (1983). *Gonadotropic stimulation of androgen secretion by the early fetal pig ovary in organ culture*. Biol Reprod, 28:128.

27. Rivarola, MA, Forest, MG, Migeon, CJ (1968). *Testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone in plasma during pregnancy and at delivery: concentration and protein binding*. J Clin Endocrinol Metab, 28:34.
28. Robinson, JD, Judd, HL, Young, PE, et al (1977). *Amniotic fluid androgens and estrogens in midgestation*. J Clin Endocrinol Metab, 45:755.
29. Rodeck, CH, Gill, D, Rosenberg, DA, Collins, WP (1985). *Testosterone levels in midtrimester maternal and fetal plasma and amniotic fluid*. Prenat Diagn, 5:175.
30. Saez, JM, Bertrand, J (1969). *Androgen studies in the foeto-placental unit*. In: International Congress Series, Pecite, E, Linze, C (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 183:132.
31. Saez, JM, Forest, MG, Morera, AM, Bertrand, J (1972). *Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and dihydrotestosterone in normal subjects, during pregnancy, and in hyperthyroidism*. J Clin Invest, 51:1226.
32. Schuiling K. and Likis F. (2006) *Women's Gynecologic Health : Hyperandrogenic disorders*. Jones and Bartlett Publishers, Canada p.p. 539-540.
33. Scott J et al (2003) *Danforth's Obstetrics and Gynecology : Androgen excess disorders*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia p.p. 669-672.
34. Shozu, M, Akasofu, K, Harada, T, Kubota, Y (1991). *A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 72:560.
35. Tapanainen, J. (1983) *Hormonal changes during the perinatal period: serum testosterone, some of its precursors, and FSH and prolactin in preterm and fullterm male infant cord blood and during the first week of life*. J Steroid Biochem, 18:13.
36. Tapanainen, J, Huhtaneimi, L, Koivisto, M, Kujansuu, E. (1984) *Hormonal changes during the perinatal period: FSH, prolactin and some steroid hormones in the cord blood and peripheral serum of preterm and fullterm female twins*. J Steroid Biochem, 20:1153.
37. Treloar, OL, Wolf, RC, Meyer, RK. (1972) *The corpus luteum of the rhesus monkey during late pregnancy*. Endocrinology, 91:665.
38. Tulchinsky, D, Ryan, KJ. (1980) *Maternal-Fetal Endocrinology*. Saunders, Philadelphia.
39. Vermeulen, A, Verdonck, L, Van Der Straeten, M, Orie, N. (1969) *Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rates*. J Clin Endocrinol Metab, 29:1470.

40. Verkauf, BS, Reiter, EO, Hernandez, L, Burns, SA. (1977) *Virilization of mother and fetus associated with luteoma of pregnancy: a case report with endocrinologic studies*. Am J obstet Gynecol, 129:274.
41. Weniger, JP, Chouraqui, J, Zeis, A. (1985) *Steroid conversions by the 19-day old foetal rat ovary in organ culture*. Biol Chem Hoppe Seyler, 366:555.